

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

UNTERSCHIEDLICHE REAKTIONSWEISEN BEI GABE VON METALLEN IN TOXISCHER DOSIS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Werner Gleiss
aus Fürth



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546209_0024

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

UNTERSCHIEDLICHE REAKTIONSWEISEN BEI GABE VON METALLEN IN TOXISCHER DOSIS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Werner Gleiss
aus Fürth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.1980

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Problemstellung	3
C. Unterschiedliche Reaktionsweisen bei Gabe von Metallen in toxischer Dosis	6
I. Arsen	6
Gewöhnung	6
II. Blei	7
1. Unterschied der Bleiwirkung bei Kindern und Erwachsenen	7
a) Klinische Erscheinungen	7
b) Asymptomatische Bleivergiftung bei Kindern	9
c) Spätfolgen der Bleivergiftung	10
2. Blei-Wirkung bei Vorbehandlung mit Blei oder anderen Metallen	11
3. Einschlußkörperchen	14
4. Mutagene Wirkung von Blei	20
a) Tierexperimente	20
b) Untersuchungen beim Menschen	20
III. Cadmium	26
1. Allgemeine Auswirkungen und Grenzwerte bei Cadmium-Vergiftung	26
2. Unterschiedliche Wirkung von Cadmium bei hohen und bei niedrigen Dosen	29
3. Unterschiedliche Reaktion auf Cadmium bei verschiedener Fütterungsdauer	30
4. Cadmium-Wirkung bei gleichzeitiger Gabe anderer Metalle	31
5. Cadmium-Wirkung bei Vorbehandlung mit Cadmium oder anderen Metallen	33

	Seite
6. Genetische Resistenzunterschiede gegenüber Cadmium	35
7. Geschlechtsabhängige Wirkung von Cadmium	35
IV. Eisen	37
1. Genetisch bedingter Unterschied - primäre Hämochromatose	37
2. Geschlechtsunterschiedliches Auftreten der primären Hämochromatose	37
V. Kupfer	38
Genetisch bedingter Unterschied	38
a) Wilson'sche Krankheit	38
b) Menkes kinky hair Syndrom	38
VI. Lithium	39
Genetisch bedingter Reaktionsunterschied	39
VII. Quecksilber	41
Unterschied der Quecksilberwirkung bei Erwachsenen und Kindern	41
a) Akute Vergiftung bei Erwachsenen	41
b) Quecksilberwirkung bei Kindern - Akrodynie	41
VIII. Zink	42
Genetisch bedingte Unterschiede	42
a) Akrodermatitis enteropathica	42
b) Zwergwuchs in Verbindung mit Hypogonadismus und Anämie bei erniedrigtem Zinkspiegel im Serum	42
c) Erhöhte Zink-Plasmawerte ohne klinische Symptome	43
D. Diskussion	44
E. Zusammenfassung	57
F. Literatur	59

A. Einleitung

Für organische Medikamente bzw. Gifte ist eine unterschiedliche Wirkungsweise bei verschiedenen Individuen gut bekannt.

Ursache hierfür können genetisch bedingte Unterschiede im Stoffwechsel oder in der Wirkung sein (Pharmakogenetik).

Einen anderen Aspekt bildet die "Gewöhnung". Hierbei kann es sich um die Ausbildung einer stärkeren Metabolisierung, aber auch um die Gewöhnung zentraler Bereiche an das Medikament nach längerer Gabe handeln.

Bekannt ist weiter die unterschiedliche Wirkung mancher Medikamente bei Kindern einerseits und Erwachsenen andererseits, die ihre Ursache in noch nicht ganz ausgereiften Enzymsystemen beim Kind haben kann. Entsprechende Unterschiede wurden für ältere Menschen gefunden, wobei eine Beeinträchtigung der Enzymsynthese durch das Alter angenommen wird.

Weitere Einflüsse auf die Medikamentenwirkung können bestimmte Krankheiten haben, ebenso die Ernährung, die gleichzeitige Aufnahme anderer Medikamente oder Genußmittel, usw. (s. GELDMACHER- v. MALLINCKRODT 1975).

So gut die Ursachen für die unterschiedliche Wirkung von organischen Medikamenten und Giften beim Menschen untersucht sind, so wenig ist im allgemeinen über den unterschiedlichen Effekt bestimmter Metallgifte auf bestimmte Individuen bekannt. Das wohl älteste und historische Beispiel für einen solchen Unterschied ist die Möglichkeit, sich durch tägliche Aufnahme kleiner Arsenikdosen gegen eine sonst tödliche Arsenikgabe zu schützen. Beispiele hierfür finden wir in Berichten über römische Kaiser sowie über die sogenannten "Arsenikesser" in der Steiermark.

Von ISSEKUTZ und von VÉGH (1926) machten eine verminderte Resorption für die hohe Toleranz gegenüber Arsenik bei häufiger Aufnahme kleiner Dosen verantwortlich.

In jüngerer Zeit wurden genetische Ursachen für die unterschiedliche Reaktion auf manche Metalle bekannt. Beispiele hierfür sind der sehr gut untersuchte Morbus Wilson, eine genetisch bedingte Störung im Kupferstoffwechsel, sowie die Hämochromatose als Ausdruck einer genetisch bedingten Störung im Eisenstoffwechsel.

Wie bei den organischen Giften, scheint auch bei den Metallgiften in einzelnen Fällen ein erheblicher Unterschied zwischen der Reaktion von Kindern und Erwachsenen zu bestehen. Beispiele hierfür sind die Bleivergiftung, und die sogenannte Akrodynie als Ausdruck einer spezifischen Reaktion des kindlichen Organismus auf Quecksilber.

Sichtet man die neuere Literatur, so stößt man auf weitere Möglichkeiten einer unterschiedlichen Reaktion auf die Gabe von Metallgiften.

B. Problemstellung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Literatur vorwiegend der letzten 10 Jahre auf Ursachen für eine unterschiedliche Reaktion auf Metallgifte durchzusehen. Hierbei sind Methylenquecksilber und Selen nicht aufgeführt, da hier nur anorganische Metallverbindungen berücksichtigt wurden.

Dabei sollte diese Frage zunächst für die einzelnen toxischen Metalle - soweit bekannt - zusammengestellt werden. Anschließend sollte versucht werden, in einer zusammenfassenden Darstellung die Faktoren herauszuarbeiten, die für solche unterschiedlichen Reaktionen ursächlich sein können.

Dabei wurde sehr bald klar, daß hier ein Gebiet zu bearbeiten war, das mitten in einer raschen Entwicklung steht. Deshalb ist es sicher nur möglich, die wichtigsten der vielen Aspekte, die zu Unterschieden in der Reaktion auf die Gabe bestimmter Metalle führen, darzustellen.

Auf der anderen Seite rechtfertigte aber die große toxikologische, forensische-toxikologische und gewerbetoxikologische Bedeutung dieser Fragestellung die Zusammenstellung des bisher verfügbaren Wissens. Viele neueste Arbeiten über die unterschiedlichen Auswirkungen von Metallen auf den Menschen sind wohl auch eine Folge des neuerwachten Bewußtseins, Umwelteinflüsse und ihre schädlichen Auswirkungen zu erkennen und diesen entgegenzuwirken.

So finden sich in der Literatur Studien, die sich mit der Toleranz von Pflanzen gegenüber Metallen befassen. MACNAIR (1977) untersuchte z.B. die Toleranz von *Mimulus guttatus* gegenüber Kupfer und fand zwei dafür hauptverantwortliche Gene. Eine weitere Untersuchung an Pflanzen stammt von

SIMON (1977). Seine Studie bezog sich auf die Wirkung von Cadmium. Pflanzen aus Gegenden mit hohem Cadmium-Gehalt zeigten eine höhere Toleranz gegen die schädliche Wirkung einer Cadmium-Lösung als diejenigen, die aus Gegenden mit normalem Cadmium-Gehalt kamen. Besondere Aufmerksamkeit erregt die Tatsache, daß die Zugabe von Calcium, Magnesium und Kalium zu den Cadmium-Lösungen die toxische Wirkung von Cadmium reduzierte.

Auch bei Tieren wurden die verschiedensten Metalle untersucht, um toxische Wirkungen darzustellen, wie dies z.B. DREW et al (1977) in ihren Tierversuchen taten. Sie befaßten sich mit den toxischen Auswirkungen auf mit Molybdän gefütterte Ratten bei Gabe von Wolfram. Trotz eines gesunden äußeren Erscheinungsbildes sank die mittlere letale Dosis für intraperitoneal gegebenes Natrium-Bisulfit bei diesen Ratten gegenüber normalen Ratten.

Von Interesse sind bei all diesen Versuchen nicht so sehr die meist schon genau untersuchten Krankheitsbilder, sondern die Unterschiede im Auftreten der toxischen Wirkung der verschiedenen Metalle. Diese Unterschiede in der Stärke und Art der toxischen Wirkung weisen möglicherweise auf natürliche Detoxikationsmechanismen hin.

Die vorliegende Studie dient dem Zweck, eine Übersicht über unterschiedliches Verhalten auf toxische Metalle zu geben und damit Anregungen zur Klärung dieser Frage zu bieten.

Hinweise in der Literatur zu dieser Problematik fanden wir insbesondere für Arsen, Blei, Cadmium, Eisen, Kupfer, Lithium, Quecksilber und Zink.

Dabei waren diese unterschiedlichen Reaktionsweisen zum Teil seit langem bekannt, zum Teil erst in der jüngsten Zeit entdeckt worden.

Auf bereits seit langem bekannte und relativ gut geklärte Zusammenhänge wie z.B. die Wilsonsche Erkrankung oder die erbliche Hämochromatose soll im Folgenden nur relativ kurz eingegangen werden.

Ausführlich dargestellt sind jedoch in letzter Zeit bekannt gewordene andere Aspekte.

C. Unterschiedliche Reaktionsweisen bei Gabe von Metallen in toxischer Dosis

I. Arsen

Gewöhnung

Die unterschiedlichen Wirkungen von Arsen bzw. Arsenik auf bestimmte Personen waren von jeher Gegenstand wissenschaftlichen Interesses. Die Möglichkeiten einer Gewöhnung an das Gift beschäftigten die menschliche Neugier und Forschung.

Einen bedeutenden Beitrag zu diesem Thema lieferten von ISSEKUTZ und von VÉGH (1926). Bei ihren Versuchen gewöhnten sie Hunde an Arsen. Dabei stellten sie als Ursache der Gewöhnung eine Veränderung der Lösungsverhältnisse des Arseniks fest. Das Arsen wird im Darm in immer kleinerem Maße gelöst und damit immer schlechter resorbiert. Die hohe Toleranz bei dem Phänomen des Arsenessens ist somit, soweit es den Hund betrifft, durch eine verminderte Resorption bedingt.

Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Organismus des Hundes nur an das in Pulverform genommene Arsenik gewöhnt werden konnte, nicht jedoch an Arsenlösungen. Arsenlösungen wurden im Gegensatz zur Pulverform im Darm resorbiert.

Eine neuere Arbeit von BENCKO et al (1976) beschäftigte sich mit der Möglichkeit der Biotransformation von Arsen (III) zu Arsen (V) bei Mäusen. Nach ihrer Ansicht steht diese Biotransformation in Verbindung mit der Arsentoleranz.

Das Thema der Arsentoleranz scheint noch nicht abgeschlossen.

II. Blei

1. Unterschied der Bleiwirkung bei Kindern und Erwachsenen

a) Klinische Erscheinungen

Blei wirkt auf den Organismus des Menschen gesundheits-schädigend. Die Bleibelastung kann dabei eine gewerbliche Ursache haben, z.B. bei Arbeitern eines metallverarbeitenden Betriebes. Sie kann aber auch eine außerberufliche Ursache haben. Ein Beispiel dafür ist die Verunreinigung der Umwelt durch in Autoabgasen enthaltene Bleiverbindungen.

Die Bleivergiftung des Menschen äußert sich in einem klassischen klinischen Erscheinungsbild. Charakteristische Zeichen dafür sind Anämie, Abdominalkoliken, Lähmungen der peripheren Nerven, encephalopathische Erscheinungen.

Unterschiede in den Auswirkungen von Blei finden wir zwischen Erwachsenen und Kindern. Schon BELL (1924) erwähnte bei Erwachsenen mehr lokale Bleivergiftungseffekte, während bei Kindern mehr allgemeine Wirkungen auftraten.

GOYER (1971) und LIN-FU (1972) gaben eine Übersicht über die toxische Wirkung von Blei auf Erwachsene und Kinder: Unterschiede in der toxischen Wirkung von Blei sind vor allem im Bereich des zentralen Nervensystems festgestellt worden. So berichteten MONCRIEFF et al (1964), BENSON (1965), sowie PERLSTEIN und ATTALA (1966), daß Kinder mit akuter Bleivergiftung oft Ataxie, Krämpfe oder einen reduzierten Bewußtseinsgrad hatten. Bei Erwachsenen traten diese ernstesten Symptome selten auf, außer bei sehr schwerer Bleivergiftung, wie SCHLONY (1961) und MORRIS et al (1963) berichteten. Eine chronische Bleivergiftung führte bei Erwachsenen oft zu einer peripheren, motorischen Neuropathie wie dies von CAMPBELL und WILLIAMS (1968), LAMPERT und SCHOCHET (1968) und LIVESLEY und SISSONS (1968) berich-

tet wurde. COHEN und AHRENS (1959), BARLTROP (1968) und FREEMAN (1970) gaben an, daß die für die Bleivergiftung Erwachsener charakteristischen, peripheren Nervenlähmungen dagegen nur selten bei Kindern bemerkt wurden. Jedoch seien plötzliche Anfälle von Encephalopathie, ohne vorhergehende Symptome, bei 15 - 30 Monate alten Kindern nicht selten, bei älteren Kindern weniger häufig, und bei Erwachsenen gewöhnlich nicht zu beobachten.

Die Unterschiede in der Wirkungsweise beziehen sich dabei nicht nur auf das Nervensystem. COHEN und AHRENS (1959), BARLTROP (1968) und FREEMAN (1970) sahen die für bleivergiftete Erwachsene typische schwere Kolik nur selten bei Kindern.

Unterschieden in den Auswirkungen der Bleivergiftung auf Kinder und Erwachsene stehen sich auch Unterschiede in den Grenzwerten im Blut gegenüber. Bei Erwachsenen wird, wie bei KEHOE (1961) und LANE et al (1968) berichtet, ein Blutbleispiegel von $80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ als Grenzwert für eine Bleivergiftung angesehen. Die für Kinder angegebenen Grenzwerte liegen unter den Erwachsenenwerten. Es finden sich jedoch unterschiedliche Angaben für den Grenzwert des Blutbleispiegels bei Kindern.

CHISOLM (1965), sowie ALPERT et al (1969) berichteten, daß unterhalb der Grenze von $60 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ selten Vergiftungserscheinungen auftraten. Andere erachteten $60 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ als einen zu hohen Grenzwert für die kindliche Bleivergiftung, so z.B. BRADLEY et al (1956), die bei Kindern ab einem Wert von $50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Befunde ähnlich einer Bleivergiftung feststellten. JACOBZINER (1966) sowie GREENGARD et al (1968) berichteten von Bleivergiftung bei Kindern mit Werten unterhalb von 60 und sogar $50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. MONCRIEFF et al (1964) erachten $36 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ als oberste

Grenze, denn bei einer Untersuchung von 40 Kindern mit einer höchstwahrscheinlichen Diagnose von Encephalitis hatten 30% einen Blutbleiwert von $36 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Von 122 Kindern, die entweder geistig zurückgeblieben waren oder ernste Verhaltensstörungen hatten, besaßen 45% Werte über $36 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Auch GIBSON et al (1967) untersuchten Kinder, die geistig zurückgeblieben waren. Bei einer Gruppe dieser Kinder waren die Ursachen bekannt, bei der anderen nicht. Eine Kontrollgruppe von normalen Kindern hatte eine durchschnittliche Blutbleikonzentration von $29,6 \mu\text{g}/100 \text{ g}$. Die Gruppe mit bekannten Ursachen für die geistige Minderentwicklung hatte eine durchschnittliche Bleikonzentration von $16,4 \mu\text{g}/100 \text{ g}$, die andere Gruppe einen Wert von $32,4 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Blut.

DAVID et al (1976) vermuteten das Auftreten von geistigem Zurückbleiben bei Kindern ab einem Blutbleiwert von $24,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Sie hatten 2 Gruppen von leicht zurückgebliebenen Kindern untersucht. Die Gruppe mit unbekannter Krankheitsursache hatte einen erhöhten Blutbleispiegel von $25,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Gruppe mit einem wahrscheinlich anderen ätiologischen Faktor zeigte keine besonderen Unterschiede zur Kontrollgruppe ($19 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

b) Asymptomatische Bleivergiftung bei Kindern

Eine asymptomatische Bleivergiftung bei Kindern stellten neben RENNERT et al (1970) auch GREENGARD et al (1968) sowie SACHS et al (1970) fest. Sie fanden trotz hohem Blutbleispiegel keine klinischen Symptome. Bei RENNERT et al (1970) hatten, bei Blutbleispiegeln von $60 \mu\text{g}$ bis $190 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 54% von 85 Kindern keines der fünf Kriterien: Anämie, Coproporphyrurie, "Bleilinen" in Röhrenkno-

chen, Bleischatten in abdominalen Röntgenaufnahmen, gestüpfelte Erythrozyten. 45% verzeichneten eines dieser Kriterien, 24% zwei, 11% drei, 5% vier und nur 1% alle fünf. Die höchste Korrelation mit dem Blutbleispiegel hatte die radiologisch zu demonstrierende erhöhte Dichte an den metaphysealen Enden der Röhrenknochen. In sieben Fällen hatte mehr als ein Kind der Familie eine Picavorgeschichte (Kauen von bleihaltigem Material). Nach zweibis dreimaliger Chelattherapie mit EDTA und BAL waren keine Encephalopathie oder neurologische Schäden aufgetreten.

c) Spätfolgen der Bleivergiftung

Die Schwierigkeit, einen Grenzwert angeben zu können, wird besonders durch das Auftreten von Spätfolgen deutlich. So können Schäden, die durch Bleibelastung hervorgerufen werden, erst nach vielen Jahren manifest werden.

HENDERSON (1954) und EMMERSON (1969) berichteten von chronischer Nephritis, Gicht, geistiger Beeinträchtigung und erhöhtem Blutdruck bei Patienten, die 10 - 40 Jahre vorher eine Bleivergiftung gehabt hatten. TEPPER (1963) konnte diese Berichte in seiner Studie nicht bestätigen. Es gibt jedoch Anzeichen, daß Nephropathie die Folge einer chronischen Bleivergiftung in der Kindheit ist, wie bei TEPPER (1964) und CHISOLM (1965) berichtet. Spätere optische Störungen und minimale Gehirndysfunktion wurden bei BYERS und LORD (1943), THURSTON et al (1955), MC LAUGHLIN (1956) und COHEN und AHRENS (1959) beobachtet. Bei PERLSTEIN und ATTALA (1966) fanden sich Hinweise, daß Blei Schäden im Nervensystem bei Kindern hervorrief, die im übrigen asymptotisch waren. Von 435 Kindern, die Bleivergiftung gehabt hatten, wiesen nämlich bei einer Nachuntersuchung 59% Anzeichen von neurologischen Folgeerscheinungen auf. THURSTON et al (1955) fanden keine Hinweise für

eine direkte Beziehung zwischen der Schwere der Krankheit und dem Grad des Residualeffektes. Bei einer Nachbeobachtung von 11 Kindern zwischen 5 und 10 Jahren zeigten 2 der Patienten Opticusatrophie, eines war blind, während ein anderes Kind, obwohl es sehr ernst erkrankt war, keine Sehbehinderung zeigte. MOORE et al (1977) sehen eine Verbindung zwischen extrem früher Bleibelastung und geistigem Zurückbleiben. WIBBERLEY et al (1977) hingegen betrachteten die Annahme einer Verbindung zwischen Bleibelastung im Säuglingsalter und Sterblichkeit sowie Verhalten in der Kindheit als zu einfach.

Ein neuer Kontakt mit Blei nach Behandlung der ersten akuten Erkrankung ergab bei Kindern verheerende Folgen, wie von CHISOLM und HARRISON (1956) und BYERS (1959) berichtet wurde. CHISOLM und HARRISON (1956) befaßten sich mit Kindern, die eine Bleiencephalopathie hinter sich hatten. Nach einem erneuten Kontakt mit Blei traten bei diesen Patienten schwere neurologische Schäden auf. BYERS (1959) gibt an, daß von 8 Kindern, die wieder Blei ausgesetzt waren, 3 geistig zurückblieben und alle 8 schlechte Ergebnisse hinsichtlich der intellektuellen Fähigkeiten hatten.

2. Blei-Wirkung bei Vorbehandlung mit Blei oder anderen Metallen

Vorbehandlung mit dem gleichen oder einem anderen Metall kann zu einer gewissen Resistenz des Körpers gegenüber den toxischen Effekten führen. Dies ist von YOSHIKAWA (1968) und (1970), GARBER und WEI (1972) sowie SANAI et al (1972) untersucht worden. Diesen Autoren dienten Mäuse und Ratten als Versuchstiere. Eine Übersicht über das bisher Bekannte geben GARBER und WEI (1972).

Für die Wirkung der Vorbehandlung wurde die Mortalität als Kriterium gewählt. GARBER und WEI (1972) fanden, daß bei Vorbehandlung von Mäusen mit 10 oder 20 mg Pb/kg Körpergewicht nach 4 Tagen für eine anschließende Dosis von 200 mg Pb/kg eine optimale Resistenz der vorbehandelten Mäuse im Vergleich mit einer nichtvorbehandelten Kontrollgruppe vorlag. Die Resistenz hielt allerdings nicht lange vor, und war 8 Tage nach der Vorbehandlung nicht mehr vorhanden.

GARBER und WEI (1972) versuchten zu klären, ob diese Toleranz gegenüber akuten letalen Wirkungen auch bei subakuten Vergiftungen auftritt. Sie behandelten Mäuse mit Blei vor und gaben ihnen dann über längere Zeit eine Nahrung, die 4% basisches Bleikarbonat enthielt. Die toxischen Wirkungen waren dabei die gleichen wie bei nichtvorbehandelten Mäusen. Nicht nur, daß Körpergewicht und Lebergewicht abnahmen, das Absinken des Hämatokrit und die Verminderung der δ -ALAD-Aktivität schienen durch die Vorbehandlung noch begünstigt. Eine Toleranz gegenüber subakuten toxischen Dosen war demzufolge nicht gegeben.

Auch die Interaktion verschiedener Metalle im Zusammenhang mit diesem Phänomen war Gegenstand der Untersuchungen von GARBER und WEI (1972). Es wurde eine Kreuz-Toleranz beobachtet, was bedeutet, daß die Vorbehandlung nicht mit dem gleichen Metall erfolgen muß, das als zweite Dosis gegeben wird, sondern daß auch ein anderes Metall verwendet werden kann. Vier Metalle, Mangan, Quecksilber, Cadmium und Zink, wurden unter diesem Aspekt untersucht. Eine Vorbehandlung mit Blei vier Tage vor einer letalen Dosis von Mangan, Quecksilber, Cadmium und Zink ergab nur bei Quecksilber eine markante Verminderung der Mortalität. Umgekehrt waren nach einer Vorbehandlung mit Cadmium, Mangan, Quecksilber und Zink bei Gabe einer letalen Dosis Blei keine Veränderungen hinsichtlich der Mortalität festzustellen.

Die Arbeit von YOSHIKAWA (1970) basierte auf seiner früheren Arbeit von 1968 und stellte das Problem der Toleranz bei Vorbehandlung noch ausführlicher dar. YOSHIKAWA (1970) teilte die Metalle in drei Gruppen ein. Vorbehandlung mit Metallen der Gruppe I (Silber, Arsen, Cadmium, Quecksilber, Indium, Blei, Mangan und Zinn) rief eine Toleranz hervor. Bei Gruppe II (Kupfer, Nickel, Selen und Thallium) zeigte sich keine Wirkung, während eine Vorbehandlung in Gruppe III (Barium, Chrom, Eisen und Zink) eine Erhöhung der Toxizität bewirkte. YOSHIKAWA (1970) zeigte, daß die Reaktion unabhängig von der Art der Applikation war, d.h. die Dosis konnte bei der Vorbehandlung sowohl intraperitoneal, subkutan oder oral gegeben werden. Eine Gabe von 1/10 oder 1/20 der tödlichen Dosis erachtete er für die Vorbehandlung als besonders günstig. Eine Vorbehandlung mit Cadmium ergab nur eine Schutzwirkung von drei Tagen, bei Blei und den anderen Metallen waren es zwischen zehn bis vierzehn Tagen.

Die Untersuchungen von YOSHIKAWA (1968 und 1970) beinhalten auch die Frage der Kreuz-Toleranz bei Metallen. Der Zeitintervall zwischen der ersten und der zweiten Dosis betrug vierundzwanzig Stunden. Metalle, die keine Toleranz hervorriefen (Gruppe II und III), induzierten auch keine Kreuz-Toleranz. Diese wurde von YOSHIKAWA (1970) für die Metalle seiner Gruppe I bis auf die Kombination Cadmium und Mangan angegeben.

Toleranz nach Vorbehandlung gegen akut-toxische Bleidosen war Gegenstand der Studie von SANAI et al (1972). Sie untersuchten an Ratten den Einfluß auf Organgewicht, Bleiausscheidung und Bleiverteilung in den Organen. Die Ratten wurden in eine vorbehandelte Gruppe (Pb-Pb), eine nichtvorbehandelte (Pb) und eine Kontrollgruppe unterteilt. Die vorbehandelte Gruppe (Pb-Pb) erhielt nach einer

ersten Dosis von 10 mg Pb pro kg eine 48 Stunden später folgende zweite Dosis von 50 mg Pb pro kg. Die Gruppe (Pb) erhielt nur die zweite Dosis. Die Tiere wurden 10 Tage nach der Hauptdosis getötet. Die Blutwerte ergaben für beide Pb-Gruppen außer einem Hinweis auf Anämie infolge des Absinkens der Erythrozytenzahl und des Ansteigens der Retikulozyten keine Unterschiede. Eine Reduzierung des Körpergewichtes trat nur bei Gruppe (Pb) auf. Hinsichtlich der Organgewichte und der Verteilung von Blei in den Organen Leber, Niere, Milz und Lunge ergaben sich Unterschiede innerhalb der Gruppe (Pb-Pb). Drei der fünf Ratten zeigten bemerkenswerte Unterschiede zu der Gruppe (Pb) und den zwei anderen Ratten ihrer Gruppe. So war nur bei diesen drei Tieren das Gewicht der Leber und der Niere nicht gestiegen, auch die Verteilung in den Organen war anders. Da auch der Bleigehalt im Urin bei diesen Tieren signifikant niedriger und umgekehrt der Bleigehalt in den Faeces höher war, als in Gruppe (Pb), schlossen SANAI et al (1972), daß diese Ratten eine Toleranz gegenüber Blei entwickelt hatten, die zu einer Änderung der Verteilung und der Ausscheidung von Blei führte.

3. Einschlußkörperchen

Die in der anglo-amerikanischen Literatur verwendeten Bezeichnungen "inclusion bodies" und "intranuclear inclusions" werden hier mit "Einschlußkörperchen" und "intranucleare Einschlüsse" übersetzt.

In verschiedenen Versuchen wurde die Rolle solcher Einschlüsse nach Metallgabe behandelt. Eine Übersicht über frühere Untersuchungen geben RICHTER et al (1968). Schon vor über 40 Jahren wurde ein Auftreten von Einschlußkörperchen nach Gabe von Blei bei BLACKMAN (1936) notiert. Weitere Berichte sind bei WACHSTEIN (1949), BEAVER (1961),

GUEFT und MOLNAR (1961), WATRACH und VALTER (1962) sowie DALLENBACH (1965) zu finden. In neuerer Zeit befaßten sich RICHTER et al (1968), GOYER (1968), GOYER, MAY et al (1970), GOYER, LEONARD et al (1970), GOYER (1971) und CHOIE und RICHTER (1972) mit der Histologie und der Rolle der Einschluskörperchen.

RICHTER et al (1968) untersuchten histologisch den Charakter der Einschluskörperchen in Nieren von mit Bleiacetat vergifteten Ratten. Die Ratten erhielten wiederholt innerhalb von 3 - 9 Monaten intraperitoneal 1%iges Bleiacetat in einer 0,9%igen NaCl-Lösung injiziert. In den Zellen der proximalen renalen Tubuli fanden sich **danach** Einschluskörperchen. Sie bestanden aus einem kompakten Kern, der von einem Netz von Fibrillen umgeben war. Das Resultat einer Behandlung mit Trichloressigsäure ließ nach RICHTER et al (1968) den Schluß zu, daß die Fibrillen und der amorphe Inhalt der Einschluskörperchen aus einem Protein bestehen, das kein Histon ist. Weiterhin zeigten die Autoren, daß die Fibrillen keine Nucleinsäuren besitzen und aus kleineren, filamentösen Strukturen bestehen. Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Einschluskörperchen eosinophil waren und keine DNA oder RNA zu enthalten schienen. RICHTER et al (1968) äußerten die Hypothese, daß die Einschluskörperchen durch Degradation und Restrukturierung eines schon vorher existierenden intranuclearen Proteins entstanden waren. Andere, d.h. nicht spezifische intranucleare Einschlüsse, die sich von den typischen intranuclearen Einschlüssen sehr unterscheiden, wurden bei chronischer Bleiintoxikation in distalen Tubuli gefunden. Ihre Herkunft ist nach RICHTER et al (1968) **ungeklärt**.

Einschluskörperchen in renalen Tubuli wurden auch von GOYER (1968) in seinen Untersuchungen über Blei gefunden. Bei diesem Versuch erhielten 13 Ratten ein Futter mit 1% Bleiacetat. 9 Ratten dienten als Kontrollgruppe. In be-

stimmten Intervallen wurden einzelne Ratten getötet und deren Nieren untersucht. Die ersten Einschußkörperchen traten in den proximalen Tubuli nach 6 Wochen auf. Ihre Zahl stieg mit der Dauer des Versuches. Die Mitochondrien der proximalen Tubuli waren nach 6 Wochen angeschwollen, eine Aminoacidurie schon nach 3 Wochen vorhanden. Ein Anwachsen des Nierengewichtes war mit dem Grad der Aminoacidurie korreliert. Dies ließ nach GOYER (1968) auf einen Transportdefekt für Wasser, Kationen und Aminosäuren schließen. Erst 10 Wochen nach Bleiaufnahme zeigten sich mitochondriale Läsionen. Nach GOYERS Ansicht spiegeln die starken Veränderungen in den Mitochondrien der proximalen tubulären Zellen eine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels wieder. Er hielt sie für einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der beobachteten renalen tubulären Dysfunktion. Ein Zusammenhang zwischen den intranuclearen Einschlüssen und dem mitochondrealen Anschwellen war nach GOYER (1968) nicht festzustellen.

Eine weitere Studie über den Blei- und Proteingehalt der Einschußkörperchen wurde von GOYER, MAY et al (1970) durchgeführt. 24 Ratten erhielten Futter mit 1% Bleiacetat. In der 15. Woche hatten alle Ratten mehrere Einschußkörperchen in ihren proximalen tubulären Zellen. GOYER, MAY et al (1970) zeigten, daß die Einschußkörperchen aus einem Blei-Protein-Komplex bestehen. Ein dichter, zentraler Kern war von einer äußeren, fibrillären Zone umgeben. Die chemische Analyse zeigte ein relativ konstantes Blei-Protein-Verhältnis, das nach den Autoren eine chemische Bindung des Blei an "inclusion protein" nahelegte. Die Einschußkörperchen könnten deshalb ein Depot von intrazellulärem Blei sein.

Vor GOYER, MAY et al (1970) war die Präsenz von Blei in den Einschußkörperchen schon von WATRACH und VALTER (1962) vermutet und von DALLENBACH (1965) mit Autoradiographie

nachgewiesen worden. Andere Autoren wie BLACKMAN (1936), WACHSTEIN (1949), BEAVER (1961) und GUEFT und MOLNAR (1961) konnten dies nicht klar bestätigen. Die negativen Ergebnisse dieser Autoren führen GOYER, MAY et al (1970) auf die Proteinbindung des Bleis zurück. Man muß aber auch an methodische Schwierigkeiten denken.

Für die Herkunft des Proteins nehmen GOYER, MAY et al (1970) die Möglichkeit einer Wanderung von Protein in den Kern an, vielleicht aus dem Plasma.

Die Frage nach dem Einfluß der Bleidosis wird in einer Studie von GOYER, LEONARD et al (1970) behandelt. 42 Ratten wurden in 6 Gruppen geteilt, die 10 Wochen lang Trinkwasser mit unterschiedlichen Bleikonzentrationen von 0.08, 0.20, 0.40, 1.20, 2.00 bis zu 10.0 mg Pb/ml erhielten. Schon bei geringen Dosen (0.40 mg/ml) wurden Einschlüßkörperchen in renalen, tubulären Zellen festgestellt. Die nächsten Veränderungen waren ein vermindertes Körpergewicht, eine erhöhte δ -ALA-Ausscheidung, Retikulocytose, ein Nierenödem und Aminoacidurie. Anämie trat erst bei der höchsten Bleidosis auf. Über einen weiten Bereich der Bleiaufnahme blieb die Bleiausscheidung über den Urin konstant, während der Bleigehalt der Niere stieg. Quantitative Messungen in den Zellorganellen ergaben, daß das Blei in den Einschlüßkörperchen in hoher Konzentration, im Zytoplasma und den Mitochondrien dagegen nur in geringer Menge vorhanden war. Die Autoren vermuteten deshalb eine Akkumulation von Blei in den Einschlüßkörperchen, und eine dadurch eingetretene Verminderung der toxischen Wirkung auf die zytoplasmatischen Organellen.

Diese Vermutung wurde durch Versuche gestützt, die eine begrenzte Toleranz der Mitochondrien gegenüber Blei ergaben. So zeigten die Untersuchungen von GOYER und KRALL (1969) an Mitochondrien von Ratten, die 10 Wochen oder

länger mit 1% Bleiacetat in der Nahrung gefüttert wurden, eine teilweise Beeinträchtigung der Atmung und der phosphorylierenden Fähigkeiten. Der schon oben erwähnte Versuch von GOYER, LEONARD et al (1970) an Mitochondrien, der über eine längere Distanz ging, ergab Werte von 0.13 μg bis 0.16 μg Pb/mg Protein in Mitochondrienpräparaten. Diese Bleimenge mußte nach GOYER, LEONARD et al (1970) nahe der Funktionsgrenze liegen. Unter Funktionsgrenze verstehen die Autoren die Grenze der Aufrechterhaltung der Funktion. Weitere Untersuchungen von GOYER, LEONARD et al (1970) zeigten, daß die ADP-stimulierte Atmung isolierter Mitochondrien von Rattennieren vollständig gehemmt wurde, wenn sie in vitro für 10 Minuten mit 0.15 bis 0.20 μg Pb/mg Protein incubiert wurden. Der intranucleare Bleikomplex mußte deshalb nach GOYER, LEONARD et al (1970) in vivo den Transport von diffusiblem Blei begrenzen und so einen toxischen Schaden verhindern. Nach GOYER, LEONARD et al (1970) könnte dieser Mechanismus ein wichtiger Faktor für eine gewisse Toleranz des Menschen gegenüber Blei in der Umwelt sein.

Auch GOYER (1971) berichtete über die Rolle der Einschlusskörperchen. Er bezog sich dabei auf eine eigene Arbeit von (1968), auf RICHTER et al (1968), sowie auf Arbeiten von GOYER, MAY et al (1970), die oben schon behandelt wurden. In einer Zusammenfassung der Ergebnisse stellte er die Bindung des Bleis in einer nichtdiffusiblen Form im Protein-Blei-Komplex der Einschlusskörperchen als Mechanismus einer möglichen Anpassung des Menschen an eine chronische Bleibelastung heraus.

Einen weiteren Beitrag zur Rolle der Einschlusskörperchen lieferte die Arbeit von CHOIE und RICHTER (1972). Sie injizierten Ratten Bleidosen zwischen 0.05 bis 0.20 mg/g Körpergewicht. Eine einzige Dosis von 0.05 mg Pb/g Körper-

gewicht induzierte charakteristische intranucleare Einschlüsse im Epithel der proximalen Tubuli der Rattennieren innerhalb von 1 - 6 Tagen. Die intranuclearen Einschlüsse bestanden aus einem charakteristischen fibrillären Netz und einem dichten, amorphen Material im Innern. Nach einem Tag wurden in 10 - 25% der epithelialen Zellen in den proximalen Tubuli intranucleare Einschlüsse festgestellt.

Die Entwicklung von intranuclearen Einschlüssen in proximalen tubulären Epithelzellen war in den Studien von BLACKMAN (1936), BEAVER (1961), RICHTER et al (1968), GOYER, MAY et al (1970), sowie GOYER, LEONARD et al (1970) mit einer chronischen Bleivergiftung verknüpft. Die Zeit bis zu ihrem Auftreten wurde mit 4 - 8 Wochen angegeben. Die Entwicklung von Einschlusskörperchen schon innerhalb 24 Stunden nach einer Bleigabe zeigt aber nach CHOIE und RICHTER (1972), daß dies zumindest auch eine akute Manifestation einer Bleivergiftung sein kann.

CHOIE und RICHTER (1972) boten eine Erklärung für den Ursprung der mit einer Bleivergiftung einhergehenden Einschlusskörperchen. Nach ihrer Ansicht könnte die Protein-komponente de novo synthetisiert werden. Als Reaktion auf die Bleiaufnahme könnte das Protein im Zytoplasma synthetisiert, an Blei gebunden und in den Kern transportiert werden. Dort würde es dann in die charakteristischen Fibrillen der Einschlusskörperchen polymerisiert werden. In Übereinstimmung damit stünde, so CHOIE und RICHTER (1972), die Beobachtung von zytoplasmatischen Strukturen, die den intranuclearen Einschlüssen ähneln. Diese liegen in der Nähe des endoplasmatischen Retikulums und werden in Zellen gefunden, die pathognomische intranucleare Einschlüsse aufweisen. CHOIE und RICHTER (1972) vermuteten, daß die intranuclearen Einschlüsse und diese zytoplasmatischen Strukturen einen gemeinsamen Vorläufer besitzen könnten, vielleicht einen löslichen Protein-Blei-Komplex.

4. Mutagene Wirkung von Blei

a) Tierexperimente

Die Frage einer möglichen mutagenen Wirkung von Blei hat seit 1969 viele Arbeiten angeregt. Die ersten, die auf dieses Problem hinwiesen, waren MURO und GOYER (1969). Diesen ersten Tierversuchen folgten weitere Experimente an Tieren von BAUCHINGER und SCHMID (1972), sowie LEONARD et al (1972).

MURO und GOYER (1969) führten ihre Experimente an Mäusen durch. Die Mäuse erhielten Futter mit 1% Bleiacetat. Die Untersuchung ergab eine erhöhte Anzahl von gaps, zusammen mit Brüchen und kleinen, acentriscen Fragmenten. Bei der Kontrollgruppe traten keine Brüche oder Fragmente auf, außerdem nur 4 gaps bei 127 Mitosen. MURO und GOYER (1969) wiesen darauf hin, daß gaps reparierbar sind und keine stabilen Aberrationen darstellen.

BAUCHINGER und SCHMID (1972) stellten genetische Untersuchungen am chinesischen Hamster an. Über die Dauer eines Zellzyklus wurden chinesische Hamsterzellkulturen mit Bleiacetat behandelt. Die Rate der achromatischen Lücken oder gaps stieg daraufhin an. Eine Störung des mitotischen Bewegungsapparates oder eine Zunahme der strukturellen Chromosomenaberrationen fand jedoch nicht statt. Negative Resultate in Bezug auf eine erhöhte Aberration berichteten LEONARD et al (1972) bei ihren Versuchen an Mäusen die 9 Monate lang Bleiacetat im Trinkwasser erhielten.

b) Untersuchungen beim Menschen

Neben den oben erwähnten Experimenten an Tieren beschäftigte man sich auch mit der mutagenen Wirkung des Bleis

beim Menschen. Arbeiten hierüber liegen z.B. von SCHWANITZ et al (1970), BAUCHINGER et al (1972), FORNI und SECCHI (1972), OBE und SPERLING (1972), SCHMID et al (1972), SPERLING et al (1972), DEKNUDT et al (1973), BEEK und OBE (1974), O'RIORDAN und EVANS (1974), SCHWANITZ et al (1975) und FORNI et al (1976) vor.

Die Studie von SCHWANITZ et al (1970) bezog sich auf mögliche genetische Auswirkungen bei Bleiarbeitern. Nach den Untersuchungsergebnissen über den Blutbleispiegel, die δ -Aminolävulinsäure- und Porphyrinausscheidung im Harn, den Hämoglobingehalt der Erythrozyten sowie eine basophile Tüpfelung der Erythrozyten waren die Probanden alle blei-exponiert. Bei der in vivo-Untersuchung von Blut der blei-exponierten Arbeiter ergab sich eine Induzierung von Chromosomenaberrationen durch Blei. Unterschiede gegenüber einer nichtbleiexponierten Kontrollgruppe bestanden in der erhöhten Zahl der gaps und Brüche, sowie im Überwiegen von Isochromatid - gegenüber Chromatidaberrationen. Für SCHWANITZ et al (1970) war letzterer Befund charakteristisch für Probanden, die mit mutagenen Substanzen zusammenkommen. Neben Chromosomenumbauten (Translokationskreuze, Translokationsirradiale, atypische Chromosomen) zeigten sich weitere Veränderungen, die keinen bestimmten Punkt der Chromosomen betrafen, wie Spiralisierungstörungen, Verklebungstendenz und die Pulverisierung einzelner Chromosomen, die in einem Fall zum völligen Zerfall der Mitose führte. Der Anteil tetraploider Mitosen war ebenso wie der Mitoseindex gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Eine enge Korrelation trat zwischen der Höhe der δ -Aminolävulinsäure-Ausscheidung im Harn und dem Anteil der Mitosen mit sekundären Störungen auf. Die zytologischen Untersuchungen in vitro ergaben ähnliche Ergebnisse, nur der Mitoseindex war nicht erhöht.

Polizisten mit erhöhten Blutbleispiiegeln wurden von BAUCHINGER et al (1972) untersucht. Die Chromosomenanalyse ergab keine erhöhte Aberrationsrate.

Blutlymphozytenkulturen von 65 Arbeitern wurden hinsichtlich ihrer Chromosomen von FORNI und SECCHI (1972) untersucht. Die Arbeiter waren in 3 Gruppen geteilt und zwar in 15 Arbeiter mit den vorklinischen Zeichen einer Bleivergiftung, in 37 Arbeiter mit klinischen Symptomen einer Bleivergiftung und 13 mit Bleivergiftung, die dem Blei mindestens 18 Monate nicht mehr ausgesetzt waren. Zudem wurde eine Kontrollgruppe von 65 Arbeitern untersucht, die keinen Kontakt mit Blei hatten. Die Ergebnisse zeigten, daß Chromatidabweichungen und instabile Chromosomenveränderungen bei Arbeitern mit vorklinischen und klinischen Zeichen einer Blei-Vergiftung gegenüber der Kontrollgruppe beträchtlich höher waren. Bei nicht mehr Blei ausgesetzten Arbeitern traten keine besonderen Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe auf. Eine auffallende Erhöhung von stabilen Chromosomenveränderungen wurde bei keiner der Gruppen festgestellt. Auch eine Verbindung zwischen einer abnormen Mitoserate und dem Blutbleispiegel, der ALA-Dehydratase-Aktivität der roten Blutzellen und der ALA-Urinausscheidung war nicht zu erkennen.

Chromosomenanalysen von FORNI und SECCHI (1972) an Direktpräparaten des Knochenmarks von 10 Personen mit klinischer Bleiintoxikation zeigten keine Chromosomenabweichungen. Als Ursache dafür vermuteten FORNI und SECCHI (1972) unterschiedliche experimentelle Bedingungen oder unterschiedliche Verhaltensmuster der Knochenmarkszellen bzw. der Lymphozyten.

OBE und SPERLING (1972) fanden in einem in vitro Versuch an menschlichen Leukozytenchromosomen mit Bleiacetat keinen Hinweis auf eine chromosomenschädigende Wirkung von Blei.

Die zytogenetische Wirkung von Blei in menschlichen Lymphozyten untersuchten SCHMID et al (1972) in vitro und in vivo. Der in vivo-Versuch bezog sich auf 32 Arbeiter mit beruflichem Bleikontakt. Diese Arbeiter hatten Symptome einer erhöhten Bleiaufnahme: Basophile Tüpfelung der Erythrozyten, vermehrte Porphyrinausscheidung im Urin, klinische Zeichen wie Verdauungsstörungen, Bleisaum am Zahnfleisch, Bleikolorit der Haut. Eine Kontrollgruppe bestand aus 20 Personen der Durchschnittsbevölkerung. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Zahl der Zellen mit strukturellen Chromosomenaberrationen. Bei den Arbeitern traten meist nur einfache Chromatidbrüche und acentrische Fragmente auf. Auch gaps waren nicht häufiger als in den Kontrollen. Chromosomaler Strukturumbau trat nur in 2 von 3250 untersuchten Zellen auf. Der mittlere Mitoseindex war gegenüber den Kontrollen ebenfalls nicht verändert.

Der in vitro-Versuch von SCHMID et al (1972) ergab folgende Resultate: Keine Zunahme der Zellen mit strukturellen Chromosomenaberrationen; achromatische Lücken oder gaps waren nur in der höchstverträglichen Bleiacetatkonzentration von $10^{-3}M$ nach 48-h-Kultur vermehrt. Der Mitoseindex nahm mit zunehmender Bleiacetatkonzentration ab.

Bei Chromosomenuntersuchungen an 5 bleiexponierten Arbeitern stellten SPERLING et al (1972) keine Chromosomen-schäden fest.

Die Untersuchung von DEKNUDT et al (1973) betraf 14 Arbeiter einer Zinkfabrik mit erhöhten Blutbleispiegeln im Blut und im Urin. Es wurden 3 Gruppen gebildet. Gruppe 1 war in einem hohen Grad Cadmium und Blei ausgesetzt, Gruppe 2 in einem hohen Grad Zink, Cadmium und Blei, Gruppe 3 in einem hohen Grad Blei und Cadmium, jedoch nicht Zink. DEKNUDT et al (1973) beobachteten in allen Gruppen eine Erhöhung der Zahl der Aberrationen bei Zellen. Sie fanden

strukturelle Umbauten wie dicentrische Chromosomen, Ringe, Chromatid-Austauschfiguren, ebenso wie gaps und Fragmente. Ein Vergleich der 3 Gruppen ergab, daß Blei für die erhöhte Zahl von Chromosomenveränderungen verantwortlich war.

Der Versuch von BEEK und OBE (1974) mit menschlichen Leukozyten erbrachte unterschiedliche Ergebnisse bei verschiedenen Kulturmethoden. In 72-h-Kulturen registrierten sie eine Erhöhung von achromatischen Läsionen, Chromatid- und Isochromatidbrüchen, nicht jedoch in den 48-h-Kulturen. Austausch-Aberrationen stellten sie nicht fest. Sie vermuteten eine Abhängigkeit der Bleiacetatwirkung auf menschliche Leukozyten von der Kulturmethode.

Die Chromosomenuntersuchung an Bleiarbeitern von O'RIORDAN und EVANS (1974) ergab keine Erhöhung der Chromosomenaberrationen.

SCHWANITZ et al (1975) führten eine Untersuchung an 105 unterschiedlich stark bleiexponierten Arbeitern durch. Die Chromosomenanalysen zeigten einen leicht erhöhten Anteil von Zellen mit Strukturaberrationen. Eine Beziehung zwischen Blutbleiwerten und der Aberrationsrate oder eine Korrelation zu den ALA-Werten des Harnes wie bei einer früheren Untersuchung von SCHWANITZ et al (1970) konnte nicht festgestellt werden. Die Überprüfung der Ergebnisse der damaligen in vitro-Versuche erbrachte keine Bestätigung der damaligen Befunde. SCHWANITZ et al (1975) zogen die Schlußfolgerung, daß Blei in nichttoxischen Konzentrationen bei Menschen zu keiner genetisch bedenklichen Erhöhung der Rate struktureller Chromosomenaberrationen, insbesondere Chromosomenumbauten, führt.

FORNI et al (1976) begannen ihre Untersuchungen an 11 Arbeitern einer Akkumulatorenfabrik vor dem ersten Bleikontakt und führten sie einige Monate weiter. Sie bezogen

sich in ihrer Analyse auf die Gesamtzahl der anormalen Metaphasen, bestehend aus der Summe der Zellen mit Chromatidänderungen, der Zellen mit unbeständigen Chromosomenänderungen, sowie der seltenen Zellen mit beständigen Chromosomenänderungen. Nach einem Monat Bleikontakt war eine Verdoppelung der anormalen Metaphasen festzustellen; diese stiegen im zweiten Monat weiter an und blieben dann bis zum siebten Monat bestehen. Danach wurde eine Tendenz zum Absinken beobachtet. Die Zahl der Chromatidveränderungen (gaps und Brüche), aber auch die Zahl der instabilen Chromosomenveränderungen, meist acentrische Fragmente, stieg relativ stark an. Dies war auch noch nach 8, 9 und 11 Monaten zu beobachten, als die Chromatidveränderungen schon absanken. FORNI et al (1976) vermuteten, daß diese Veränderungen kulturbedingte Veränderungen waren, die in der Gegenwart von Blei nicht repariert wurden. Diese Hypothese wurde nach Ansicht von FORNI et al (1976) dadurch gestützt, daß die meisten Änderungen Chromatiden betrafen, d.h. in der Kultur nach der DNA-Synthese auftraten, wohingegen Neuformierungen sehr spärlich waren. Mehr noch, bei Knochenmarkuntersuchungen von bleivergifteten Personen waren von FORNI und SECCHI (1972) keine Veränderungen dieser "uncultured" Chromosomenpräparation gefunden worden. Nach Auffassung von FORNI et al (1976) schienen die gestiegenen Zahlen von Chromosomenveränderungen der Lymphozytenkulturen von bleiexponierten Personen mehr in vitro stattzufinden, als in vivo.

III. Cadmium

1. Allgemeine Auswirkungen und Grenzwerte bei Cadmium-Vergiftung

Cadmium gehört zu den Metallen mit toxischen Eigenschaften. Eine erste Übersicht über die Toxizität von Cadmium finden wir bei PRODAN (1932). So sind die ersten Fälle einer Cadmium-Vergiftung schon 1858 von SOVET berichtet worden.

Eine Aufstellung über die heute bekannten Wirkungen des Cadmiums gibt LEHNERT (1976). Bei ihm findet man eine Übersicht über die durch chronische Cadmium-Intoxikation hervorgerufenen Krankheitsbilder. So tritt bei Langzeiteinwirkung ein Lungenemphysem auf, mit einer daraus resultierenden, oft deletären Rechtsherzbelastung. Weiterhin ist eine auftretende Proteinurie als Ausdruck eines proximalen Tubulusschadens durch Cadmium zu betrachten. Eine Schädigung des kardio-vaskulären Systems oder eine arterielle Hypotonie, wie sie im Tierexperiment mit Cadmium (II) von SCHROEDER und VINTON (1962) gefunden wurde, werden nach Meinung der WHO (1974) bei cadmiumexponierten Arbeitern nicht gehäuft beobachtet. Morphologische Veränderungen der Leber infolge einer chronischen Cadmium (II)-Einwirkung sind nicht bekannt (WHO 1974). Die nach LEHNERT (1976) immer wieder erwähnte Verbindung zwischen chronischer Cadmium (II)-Vergiftung und Osteoporose mit Knochenfissuren und Spontanfrakturen wird nach einem Bericht der WHO (1974) äußerst selten beobachtet. Die Itai-Itai-Krankheit, eine mit Knochenschmerzen einhergehende Osteomalazie (KOHNO et al (1955)), wurde nach YAMAGATA und SHIGEMATSU (1970) vom Japanischen Gesundheitsministerium als mögliche Folge einer chronischen Cadmium (II)-Zufuhr bezeichnet.

LEHNERT (1976) erwähnt weiterhin Tierexperimente, in denen die Wirkung von Cadmium (II) auf die Gonaden untersucht wurde. So führte nach JOHNSON und van DEMARK (1969) Cadmium (II) neben einer Enzymhemmung zu einer Vasodilatation im Plexus papiniformis. Die Ergebnisse von PARIZEK und ZAHOR (1956) sowie PARIZEK (1957) zeigten testikuläre Nekrosen schon bei relativ niedrigen Cadmium (II)-Dosen. Nach KAR et al (1959) und PARIZEK et al (1968) kam es am Ovar zu hämorrhagischen Läsionen, wobei ovarielles Gewebe weniger empfindlich als testikuläres zu sein schien.

LEHNERT (1976) weist auf Arbeiten hin, nach denen cadmium-exponierte Arbeiter häufiger an Karzinomen erkranken. So erwähnten POTTS (1965), KIPLING und WATERHOUSE (1967) sowie HUMPERDINCK (1968) eine gewisse Häufung maligner Tumoren des Gastrointestinal-, des Atem- und des Harntraktes bei Cadmium-Arbeitern.

Bevor die unterschiedlichen Wirkungen von Cadmium in den folgenden Abschnitten diskutiert werden, soll noch auf die Toxizität von Cadmium bei geringen Dosen eingegangen werden. Das Auftreten toxischer Einflüsse von Cadmium bei hohen Dosen ist nicht überraschend. Von besonderem Interesse ist jedoch die Frage nach der Toxizität von Cadmium bei Aufnahme kleiner Dosen. Tierversuche wurden durchgeführt, um die Auswirkungen bestimmter Cadmium-Mengen zu beobachten. Sie sollten Aufschluß darüber geben, welche Cadmium-Menge keine toxische Wirkung mehr hervorruft, d.h. noch toleriert wird. Versuche hierzu an Ratten bzw. Hunden wurden von LOESER und LORKE (1977), FITZHUGH und MEILLER (1941), DECKER et al (1958), ANWAR et al (1961), SCHROEDER et al (1963), SCHROEDER (1964) und FOWLER et al (1975) durchgeführt.

LOESER und LORKE (1977) geben sowohl für Ratten als auch für Hunde einen Toleranzwert von 30 ppm im Trinkwasser

über 3 Monate an. FITZHUGH und MEILLER (1941) beobachteten bei Gaben von 15 ppm über mindestens 6 Monate nur eine einzige Ratte mit Anämie. DECKER et al (1958) fanden bei 10 ppm Cadmium im Trinkwasser über 1 Jahr keine Veränderungen bei Ratten. ANWAR et al (1961) stellten bei Hunden mit Cadmium-Konzentrationen im Trinkwasser bis zu 10 ppm über 4 Jahre keine pathologischen Veränderungen fest.

Es gibt aber auch Versuche, die bei geringen Cadmium-Dosen Wirkungen anzeigten. In einer Untersuchung von SCHROEDER et al (1963) erhielten Ratten bis zu 21 Monaten Trinkwasser mit einem Gehalt von 5 ppm Cadmium. Bei renalen Konzentrationen von einem Drittel der Konzentration eines erwachsenen Menschen trat eine erhöhte Mortalität ein. Ein Versuch von SCHROEDER (1964) an Ratten ergab bei einem Trinkwassergehalt von 5 ppm Cadmium über Lebenszeit Hypertension, die mit erhöhter Mortalität und renalen, vaskulären Veränderungen verknüpft war. Das Auftreten einer Konstriktion von kleineren, renalen Arterien nach 6 Wochen schon bei Cadmiumdosen im Trinkwasser ab 0.2 ppm ist in einer Arbeit von FOWLER et al (1975) erwähnt.

Hinsichtlich der angegebenen Zeiten und der verwendeten Konzentrationen besteht bei den oben erwähnten Versuchen keine Übereinstimmung. Auch die Ergebnisse selbst weisen Widersprüche auf. Eine Aussage über eine mögliche Toleranzschwelle läßt sich daher nur schwer treffen. Sie erscheint noch schwieriger, wenn man die Abhängigkeit der Wirkung des Cadmium von verschiedenen Faktoren berücksichtigt. Die folgenden Abschnitte sollen dazu dienen, diese Unterschiede in der Wirkung darzustellen.

2. Unterschiedliche Wirkung von Cadmium bei hohen und bei niedrigen Dosen

Ein besonderer Aspekt von Cadmium ist die unterschiedliche toxische Wirkung bei hohen und bei niedrigen Dosen, d.h. Dosis und Wirkung sind nicht linear verknüpft. Berichte darüber liegen von POWELL et al (1964), PERRY und YUNICE (1965), sowie von FOWLER et al (1975) vor.

Die Studie von POWELL et al (1964) befaßte sich mit den Auswirkungen der Cadmium-Vergiftung bei Kälbern. Sie gaben den Kälbern Futter mit Konzentrationen von 40, 160, 640 und 2560 ppm Cadmium. Bei geringen Cadmium-Konzentrationen sahen POWELL et al (1964) eine Reduzierung der Hämoglobinwerte, bei hohen Konzentrationen einen Anstieg. Der Hämoglobingehalt des Blutes nahm zwischen 40 und 160 ppm Cadmium im Futter leicht ab, dagegen bei hohen Werten wie 640 und 2560 ppm stark zu. POWELL et al (1964) führten die hohen Hämoglobinwerte auf die schwere Dehydratation der Tiere zurück.

Die Auswirkungen auf den Hämoglobingehalt sind von PRODAN (1932), FITZHUGH und MEILLER (1941), WILSON et al (1941), GINN und VOLKER (1944), sowie HILL et al (1963) nicht übereinstimmend geschildert. Nach POWELL et al (1964) wird einmal von reduzierten, einmal von erhöhten Hämoglobinwerten berichtet. Andere klinische Symptome wie z.B. Leber- und Nierenschäden zeigten diese fehlende lineare Beziehung zur Dosis nicht.

PERRY und YUNICE (1965) beobachteten, daß bei Injektion von wenig Cadmium in Ratten eine vorübergehende Hypertonie auftrat, bei hohen Dosen dagegen ein depressorischer Effekt. Der Mechanismus dieses Phänomens ist, so FOWLER et al (1975), weitgehend unbekannt.

Eine nicht lineare Dosis-Wirkung-Beziehung bei Cadmium ist auch von FOWLER et al (1975) gefunden worden. Ihre Studie befaßte sich mit morphologischen Cadmium-Effekten auf die Muskulatur der Nierengefäße bei Ratten. Die Cadmium-Dosen im Trinkwasser betrugen 0, 0.2, 2, 20, und 200 ppm CdCl_2 über 6 bzw. 12 Wochen. Jeweils die Hälfte einer Versuchsgruppe erhielt Futter mit einer normalen Dosis Calcium (0.7%) oder einer geringeren Dosis (0.1%). Hierüber wird im folgenden Abschnitt berichtet. Die Versuchstiere zeigten eine Konstriktion der kleineren, renalen Arterien, eine geringfügige Dilatation der größeren Arterien und ein dosisabhängiges Vernarben der peritubulären Kapillaren. Die Konstriktion der kleineren, renalen Arterien schien nach 12 Wochen nachzulassen. Eine Erklärung für die Abnahme der Konstriktion ist nach FOWLER et al (1975) im Ansteigen von zirkulierendem Metallothionein bei Ratten zu finden, die 12 Wochen Cadmium zu sich nahmen. Da Metallothionein eine hohe Affinität zu Cadmium besitzt, ändert sich, so vermuten FOWLER et al (1975), die Konzentration an freiem Cadmium und damit dessen Wirkung auf die Arterienwände.

3. Unterschiedliche Reaktion auf Cadmium bei verschiedener Fütterungsdauer

In einem Versuch von CASTANO (1971) ergaben sich bei verschiedenen Versuchszeiten graduelle Unterschiede im Auftreten von Amyloidose nach Cadmiumgabe. Der Gegenstand seiner Untersuchung waren ultrastrukturelle Änderungen in der Niere bei chronischer Cadmium-Intoxikation. Kaninchen wurden $2.25 \text{ mg CdCl}_2/\text{kg}$ fünfmal die Woche injiziert. Die Versuchszeit erstreckte sich von 2 Wochen bis zu 7 Monaten. Nach 2 und nach 7 Monaten Versuchsdauer trat eine schwere Amyloidose auf, nach 4 bzw. 5 Monaten erschien

sie geringer. Für das verringerte Auftreten von Amyloidose zwischen dem 2. und 7. Monat gibt es bisher keine Erklärung.

Das Auftreten von Amyloidose ist selbst umstritten. STOWE et al (1972) konnten bei oraler Gabe von Cadmium an Kaninchen keine Amyloidose feststellen. Ebenso konnten auch FOWLER et al (1975) kein Amyloid bei Ratten beobachten. Demgegenüber stehen die Beobachtungen von VIGLIANI (1969), der ebenso wie CASTANO (1971) von Amyloid berichtet. Fälle von Amyloidose bei Menschen im Zusammenhang mit einer Cadmiumaufnahme waren CASTANO (1971) jedoch nicht bekannt.

4. Cadmium-Wirkung bei gleichzeitiger Gabe anderer Metalle

Das Auftreten einer Toleranz des Organismus gegenüber Cadmium ist in Versuchen über eine gleichzeitige Gabe anderer Metalle zu finden. In den Versuchen von FRIBERG (1955), PARIZEK (1957), KAR et al (1960), GUNN et al (1961), SUPPLEE (1961), HILL et al (1963), POWELL et al (1964), BANIS et al (1969), sowie FOWLER et al (1975) konnte die Wirkung des Cadmiums durch verschiedene Metalle verändert, wenn nicht gar aufgehoben werden. Die Versuche bezogen sich auf die Metalle Calcium, Kupfer, Eisen und Zink.

Der Futterzusatz von Calcium in normaler Konzentration (0.7%) führte zu einem niedrigeren Cadmium-Gehalt von Rattenmännern als der Zusatz einer geringeren Calcium-Konzentration (0.1%) (FOWLER et al (1975)).

Die Wirkung von Kupfer zeigte sich nach dem Bericht von HILL et al (1963) in einer Reduzierung der Cadmium-bedingten Mortalität.

Eisen wurde als Schutzfaktor gegen Cadmium-induzierte Anämie bei FRIBERG (1955) und BANIS et al (1969) angeführt. FRIBERG (1955) fand bei gleichzeitiger Cadmium- und Eisen-Injektion keine Anämie bei Kaninchen. Auch in den Versuchen von BANIS et al (1969) ergab zusätzliche Eisengabe einen fast totalen Schutz gegen Cadmium-induzierte Anämie bei Ratten.

Auch eine zusätzliche Gabe von Zink schien eine Reduzierung der toxischen Effekte von Cadmium zu bewirken, wie POWELL et al (1964) berichten. Die Zugabe von 100 ppm Zink zu Futter, das 40 und 160 ppm Cadmium enthielt, bewirkte eine höhere Futteraufnahme, Gewichtszunahme, ein Ansteigen der Testisgröße, der Hämoglobin- und der Blutzinkwerte bei Kälbern. SUPPLEE (1961) berichtete bei Zinkzusatz von einer Verhinderung der meisten toxischen Cadmium-Symptome beim Truthahn. Ebenfalls bei Zinkzugabe beobachteten PARIZEK (1957), KAR et al (1960), sowie GUNN et al (1961) ein Aufheben der toxischen Testiswirkung von Cadmium bei Ratten. Eine Unterbindung der Cadmium-induzierten Wachstumsdepression bei Küken durch Zink ist bei HILL et al (1963) erwähnt.

Die genannten Metalle bewirkten Toleranz gegen Cadmium in einer bemerkenswerten Breite. Ihr Einfluß auf die toxische Wirkung von Cadmium macht sich dabei bei der gleichzeitigen Einnahme oder Injektion von Cadmium und dem betreffenden Metall bemerkbar. Die Wirkung von Metallen bei nicht gleichzeitiger Aufnahme mit Cadmium ist Gegenstand des nächsten Kapitels.

5. Cadmium-Wirkung bei Vorbehandlung mit Cadmium oder anderen Metallen

Das Phänomen der Vorbehandlung kennen wir schon aus den Berichten über Blei. Auch mit Cadmium sind Versuche über eine Veränderung der Toxizität bei Vorbehandlung mit Cadmium oder einem anderen Metall durchgeführt worden. Berichte darüber finden wir bei GUNN et al (1966), ITO und SAWAUCHI (1966), GABBIANI et al (1967), PARIZEK und OSTADALOVA (1967), YOSHIKAWA (1970), sowie GARBER und WEI (1972).

YOSHIKAWA (1970) zählt Cadmium zu den Metallen, die bei Vorbehandlung eine Mortalitätstoleranz hervorrufen. Die Dauer der Wirkung wird für Cadmium in seinem Versuch an Mäusen mit 3 Tagen angegeben. Die Dosis für die Vorbehandlung kann sowohl intraperitoneal, subkutan oder oral gegeben werden. Die Dosishöhe sollte zwischen 1/10 und 1/20 der tödlichen Dosis betragen.

Der Bericht von GABBIANI et al (1967) bezog sich auf Untersuchungen an Ratten. Eine Gruppe von Ratten erhielt 5 Tage lang täglich $200 \mu\text{g CdCl}_2$ in 0.5 ml Wasser. Bei dieser vorbehandelten Gruppe war nach nunmehriger Gabe einer hohen Cadmium-Dosis keine Mortalität zu beobachten, im Gegensatz zu einer nicht vorbehandelten Gruppe mit hoher Mortalität. Die akut-toxische Dosis war in beiden Fällen gleich; sie betrug $800 \mu\text{g CdCl}_2$ in 1 ml Wasser.

Eine Besonderheit der Untersuchungen von GABBIANI et al (1967) bestand darin, daß nach einer ersten Dosis CdCl_2 (2 mg in 1 ml Wasser) hämorrhagische Läsionen in sensorischen Ganglien auftraten, die nach 15 Tagen ausheilten. Eine darauf folgende Injektion von CdCl_2 führte zu keiner erneuten Läsion. Ein entsprechendes Phänomen hatten auch GUNN et al (1966) beobachtet. Ein Jahr nach Schädigung der Testes durch Cadmium zeigten regenerierte Blutgefäße

keine Schäden bei einer erneuten Cadmium-Gabe. Erklärungs-möglichkeiten dafür wären nach GUNN et al (1966) biochemische Veränderungen des regenerierten ganglionären Gefäßsystems, eine Erschöpfung der Gewebssubstanz, die die Wirkung von Cadmium vermittelt (GABBIANI et al (1967)), oder nach PATON (1961) eine hohe Affinität und geringes Dissoziationsvermögen von Cadmium gegenüber seinen ganglionären Rezeptoren. Vorbehandlungen mit Cadmium, die schädliche Effekte auf die Testes bei Mäusen ausschalten oder vermindern, wurden bei ITO und SAWAUCHI (1966) erwähnt.

Eine Kreuz-Toleranz, d.h. Resistenz gegen Cadmium nach einer Vorbehandlung mit einem anderen Metall, trat nach YOSHIKAWA (1970) bei Cadmium und allen anderen Metallen auf, die Toleranz entwickeln können. Nur die Kombination Cadmium und Mangan zeigte keine Kreuz-Toleranz. Ein Versuch von GARBER und WEI (1972) mit Mäusen ergab keine Kreuz-Toleranz für Cadmium und Blei. Bei Vorbehandlung mit Cadmium und einer nachfolgenden Dosis Blei, sowie umgekehrt, trat keine Veränderung hinsichtlich der Mortalität auf. In dem oben schon erwähnten Versuch von GABBIANI et al (1967) traten nach einer Vorbehandlung von Ratten mit CoCl_2 und einer anschließenden Injektion von CdCl_2 in toxischer Menge weder hämorrhagische Läsionen in sensorischen Ganglien noch eine Testisnekrose auf, wie sie ohne Vorbehandlung sonst zu finden waren. Die Injektionen einer zweiten Dosis CdCl_2 15 Tage nach der ersten CdCl_2 Dosis zeigten keine präventive Wirkung des CoCl_2 mehr. Die ganglionären Läsionen traten wieder auf. Bei Vorinjektion von NiCl_2 und FeCl_2 ergaben sich keine präventiven Wirkungen. PARIZEK und OSTADALOVA (1967) berichteten, daß selektive Schäden, die durch Cadmium verursacht wurden, auch durch kleine Dosen Selenit verhindert werden konnten.

Bisher ist in diesem Kapitel nur von toxischen Wirkungen des Cadmiums auf Tiere die Rede gewesen. Bei SIMON (1977) finden wir einen Bericht, der sich mit der Toleranz von Pflanzen befaßt. So ist nach SIMON (1977) allgemein bekannt, daß Pflanzen, die auf einem mit Schwermetallen versetzten Boden wachsen, gegen diese Metalle genetisch tolerant sind. Diese Adaption wird jedoch nicht bei Pflanzen gefunden, die auf normalem Boden wachsen. SIMON (1977) fand in seinem Versuch bei Pflanzen aus Gegenden mit hohem Cadmium-Gehalt im Boden eine höhere Toleranz gegenüber Cadmium-Lösungen als bei solchen aus Gegenden mit normalem Cadmium-Gehalt im Boden. Das Hinzufügen von Calcium, Kalium und Magnesium reduzierte die toxische Wirkung von Cadmium sowohl bei Pflanzen aus Gegenden mit hohem Cadmium-Gehalt wie auch aus Gegenden mit niedrigem Cadmium-Gehalt. Natrium ergab diesen Effekt nicht.

6. Genetische Resistenzunterschiede gegenüber Cadmium

Unterschiede in der Reaktionsweise auf Cadmium können auch genetisch bedingt sein. Hinweise auf einen genetisch bedingten Unterschied bei Tieren waren jedoch nur in einer Arbeit von TAYLOR et al (1973) zu finden. TAYLOR et al (1973) untersuchten die Resistenz gegenüber Cadmium-induzierter testikulärer Nekrose bei Inzuchtstämmen von Mäusen. Sie fanden dabei eine Bestimmung dieser Resistenz durch ein autosomales, rezessives Gen.

Bezüglich der genetisch bedingten Resistenz von Pflanzen gegenüber Cadmium siehe das vorherige Kapitel.

7. Geschlechtsabhängige Wirkung von Cadmium

In einem Lebenszeitversuch von SCHROEDER (1964) ergaben sich unterschiedliche Reaktionsweisen für männliche bzw.

weibliche Ratten. Die Ratten erhielten täglich Trinkwasser mit einem Cadmium-Gehalt von 5 ppm. Im Auftreten von Hypertension fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Weibchen war die Hypertension stärker ausgeprägt als bei Männchen, sie trat bei letzteren erst später im Leben auf. Bei Cadmium-frei ernährten Ratten trat selten Hypertension auf. Gewöhnlich war die Hypertension mit erhöhter Mortalität und renalen, vaskulären Veränderungen verbunden.

IV. Eisen

1. Genetisch bedingter Unterschied - primäre Hämochromatose

Unterschiede im Eisenstoffwechsel im Sinne einer Krankheit findet man bei der Hämochromatose. Eine starke Speicherung von Eisen als Hämosiderin, Pigmentation, Leberzirrhose, sowie Diabetes mellitus bilden die Kennzeichen der Hämochromatose. Die Differenzierung dieser Krankheit in primäre und sekundäre Hämochromatose beruht auf den verschiedenen Krankheitsursachen. Bei der primären Hämochromatose handelt es sich um ein vererbtes Leiden. Im Gegensatz zu dieser genetischen Ursache der primären Hämochromatose ist die sekundäre Hämochromatose eine erworbene Krankheit. Sie ist auf frühere Krankheiten wie Hepatitis, Mangelernährung oder toxische Einflüsse zurückzuführen (HÖCHERL (1975)).

2. Geschlechtsunterschiedliches Auftreten der primären Hämochromatose

Zusätzlich zur genetischen Ursache der primären Hämochromatose kommt noch ein geschlechtsunterschiedliches Auftreten. Die primäre Hämochromatose kommt bevorzugt bei Männern vor. Nach POLLYCOVE (1972) trifft man sie zehnmal häufiger bei Männern als bei Frauen an. POLLYCOVE (1972) führt diesen größeren Schutz für Frauen vor Hämochromatose auf den Eisenverlust bei Menstruation, Schwangerschaft und Stillen zurück.

V. Kupfer

Genetisch bedingter Unterschied

a) Wilson'sche Krankheit

Bei der Wilson'schen Krankheit handelt es sich um ein autosomal rezessiv vererbtes Leiden. Die genetische Determinante dieser Krankheit ist nach OVERHOFF und FORTH (1978) noch unbekannt. Nach BURCH und SULLIVAN (1976) manifestiert sie sich zwischen dem 6. und dem 20. Lebensjahr. Ein Auftreten der Krankheit kann bis zum 5. Lebensjahrzehnt erwartet werden (BEARN (1972)). Charakteristische Züge dieser Krankheit sind degenerative Prozesse im Gehirn, Leberzirrhose, Leberfunktionsstörungen, Kayser-Fleischer Hornhautring, sowie Kupferspeicherung in den Organen. Serum-Kupfer und Ceruloplasmin sind erniedrigt. Selten ist die abdominale Form.

b) Menkes kinky hair Syndrom

Bei Menkes kinky hair Syndrom handelt es sich um eine Kupfermangelkrankheit. Der Name kommt daher, daß die von dieser Krankheit Betroffenen eine eigenartige Haarstruktur aufweisen. Diese durch intestinale Minderresorption von Kupfer bedingte Krankheit hat nach OVERHOFF und FORTH (1978) eine genetische Ursache. Das Syndrom stellt sich als eine progressive Gehirnerkrankung bei Kindern dar (MENKES et al (1962), DANKS et al (1972)). Die Serumkupfer- und Ceruloplasminwerte liegen unter den normalen Werten und im Nervengewebe ist fast kein Kupferenzym, Cytochrom C Oxidase zu finden. Allerdings ist nach BURCH und SULLIVAN (1976) in der intestinalen Mucosa eine bemerkenswerte Kupferakkumulation festzustellen. Als Therapie wird heute die Gabe von Kupferverbindungen angewandt.

VI. Lithium

Genetisch bedingter Reaktionsunterschied

Lithium ist heute als Therapeutikum für manisch-depressiv Kranke bekannt. Es finden sich dabei Unterschiede in der Reaktionsweise. So können wir unterscheiden in "responder" und "non-responder", d.h. in Personen, die auf Lithium ansprechen bzw. nicht ansprechen.

Diese unterschiedliche Reaktionsweise ist Gegenstand vieler Studien. DORUS et al (1974) geben einen Überblick über dieses Thema. Bei MENDELS und SECUNDA (1972) finden wir nicht nur die Angabe von interindividuellen Differenzen in der therapeutischen Reaktion, sondern auch in den Blutwerten und der Toxizität bei Lithiumaufnahme.

Von einem unterschiedlichen Lithium-Ionen-Verhältnis von roten Blutzellen zu Plasma bei respondern und non-respondern berichteten MENDELS und FRAZER (1973). Acht depressive Patienten mit Reaktion auf Lithium hatten ein signifikant höheres Lithium-Ionen-Verhältnis von Erythrozyten zu Plasma als sechs depressive Patienten, die nicht auf Lithium reagierten. Da die Mehrheit der Patienten, die auf Lithium reagierten, manisch-depressiv waren, könnte eine Verbindung zwischen dem erhöhten Lithium-Ionen-Verhältnis und manisch-depressiven Kranken bestehen (DORUS et al (1974)). In diese Richtung weist auch ein Bericht von LYTTKENS et al (1973) über ein höheres Lithium-Ionen-Verhältnis von Erythrozyten zu Plasma bei manisch-depressiven Frauen im Vergleich zu normalen Frauen.

Die Frage einer möglichen genetischen Kontrolle des Lithium-Ionen-Verhältnisses wurde von DORUS et al (1974) angeschnitten. Ihr Versuch bezog sich auf die genetische Kontrolle der Aufnahme von Lithium-Ionen durch rote Blut-

zellen. Um dies darzustellen führten sie Untersuchungen an monozygoten (MZ) und dizygoten (DZ) Zwillingen durch. Nach einer Versuchsdauer von 24 Stunden wurden die Lithium-Ionen-Konzentrationen für rote Blutzellen bei 10 MZ- und 7 DZ-Zwillingspaaren festgestellt. Der gefundene Hereditäts-Index von 0.85 zeigt nach Meinung von DORUS et al (1974) eine klare genetische Mitwirkung bei der Aufnahme von Lithium-Ionen durch rote Blutzellen.

Einer Vermutung von SCHLESS et al (1975) zufolge sind die Differenzen der Lithium-Ionen-Verhältnisse bei depressiven Patienten mit Reaktion auf Lithium im Vergleich zu "non-respondern" in angeborenen Unterschieden der Erythrozyten-Membran begründet. Die Autoren zogen diese Schlußfolgerung aus der Wirkung der Membranfaktoren auf die Lithium-Ionen-Verteilung. Ihr Versuch an Schafen wies darauf hin, daß Unterschiede in den Membranfaktoren Unterschiede in der Lithium-Ionen-Verteilung hervorriefen. Eine Beziehung zwischen den Membranfaktoren und psychischen Erkrankungen wollten sie durch weitere Versuche geklärt sehen.

Die Frage der Genetik bei Lithium-response ist auch bei MENDLEWICZ et al (1972) behandelt. Das Versagen einer Lithiumbehandlung bei bestimmten bipolaren Patienten ließen MENDLEWICZ et al (1972) vermuten, daß Patienten, die keine Lithium-responder sind, sich genetisch von Lithium-respondern unterscheiden. Sie berichteten, daß Lithium-responder mit größerer Wahrscheinlichkeit an einem genetisch bedingten bipolaren Leiden erkranken.

Die hier aufgeführten Meinungen der Autoren weisen auf eine genetisch bedingte, unterschiedliche Wirkungsweise des Lithiums hin. Eine genaue Aussage darüber werden weitere Untersuchungen erbringen müssen.

VII. Quecksilber

Unterschied der Quecksilberwirkung bei Erwachsenen und Kindern

a) Akute Vergiftung bei Erwachsenen

Die Symptome einer akuten Quecksilbervergiftung beim Erwachsenen sind akute Gastroenteritis, Anurie mit Anämie, Stomatitis und ulzerös-hämorrhagische Kolitis. Neben diesen bei der Einnahme von Quecksilber beobachteten Erscheinungen treten bei der Inhalation von Quecksilber weitere Symptome auf. So kommt es bei Inhalation von Quecksilber zu Schleimhautschädigungen der Atemwege, zu Bronchitiden und Bronchopneumonien. Zusätzlich kann es zu Exanthenen oder zu einer Erythrodermie kommen. Die chronische Intoxikation führt in erster Linie zur Schädigung des Nervensystems aber auch zu Stomatitis und eventuell zu Nierenerrscheinungen. Vorboten sind Kopfschmerzen und Schwindel, sowie schlechte Merkfähigkeit.

b) Quecksilberwirkung bei Kindern - Akrodynie

Die Giftwirkung von Quecksilber ist jedoch altersabhängig. So gibt es Unterschiede der Wirkung von Quecksilber in den klinischen Symptomen zwischen Kindern und Erwachsenen. Ein nur bei Kindern vorkommendes Krankheitsbild ist die Akrodynie. Die Kinder sind reizbar, verdrießlich und schwach. Haut- und Schleimhautveränderungen, geschwollene rote Hände und Füße sowie Photophobie sind weitere klinische Zeichen dieser Krankheit (PETERING und TEPPER (1976)). Nach WARKANY und HUBBARD (1948) stellt die Akrodynie eine Kalomelüberempfindlichkeit dar. Auch nach PETERING und TEPPER (1976) tritt sie in Verbindung mit Kalomel auf. Die Pathogenese dieser Krankheit ist noch nicht geklärt (PETERING und TEPPER (1976)).

VIII. Zink

Genetisch bedingte Unterschiede

a) Akrodermatitis enteropathica

Eine auf Zinkmangel beruhende Krankheit beim Menschen stellt die Akrodermatitis enteropathica dar. Der Erbgang dieser Krankheit ist autosomal rezessiv. Hautveränderungen, Alopezie, Durchfälle und psychische Störungen sind die typischen Symptome der Akrodermatitis enteropathica. In den Paneth-Zellen des Dünndarms können elektronenmikroskopisch charakteristische Einschlüsse nachgewiesen werden (OVERHOFF und FORTH (1978)). Der Zinkgehalt des Plasmas ist erheblich erniedrigt. Diese Symptome können durch orale Gabe von Zink beseitigt werden.

Nach WEISMANN und FLAGSTAD (1976) ähnelt die beim Menschen auftretende Krankheit der Akrodermatitis enteropathica dem erblichen Zinkmangel bei Rindern, dem "lethal trait A 46". Eine Übersicht der bisherigen Arbeiten über diese Krankheit bei Rindern geben BRUMMERSTEDT et al (1977). Sie weisen daraufhin, daß die Rinder ein Modell für die Untersuchung der Akrodermatitis enteropathica beim Menschen darstellen können.

b) Zwergwuchs in Verbindung mit Hypogonadismus und Anämie bei erniedrigtem Zinkspiegel im Serum

Zwergwuchs in Verbindung mit Hypogonadismus und Anämie kann nach OVERHOFF und FORTH (1978) mit Zinkzulagen in der Nahrung beseitigt werden. Möglicherweise ist dieses Krankheitsbild ebenso wie die oben erwähnte Akrodermatitis enteropathica genetisch bedingt (OVERHOFF und FORTH (1978)). Genaue Angaben dazu fehlen jedoch noch.

c) Erhöhte Zink-Plasmawerte ohne klinische Symptome

Autosomal erblich bedingt sollen erhöhte Zink-Plasmawerte sein, die nicht auf eine Zinkvergiftung zurückgeführt werden können. SMITH et al (1976) fanden erhöhte Zink-Plasmawerte ohne klinische Symptome bei einem 28-jährigen Farbigen. Ihre Vermutung eines autosomalen Erbganges stützte sich auf die ebenfalls hohen Zink-Plasmawerte bei fünf von sieben Familienmitgliedern, sowie bei zwei Kindern der zweiten Generation.

D. Diskussion

Bei einer Reihe von Metallen ergeben sich unterschiedliche toxische Auswirkungen auf den Menschen, aber auch auf Tier und Pflanze. Neben einer größeren Anzahl von unterschiedlichen Effekten bei Blei und Cadmium finden sich auch einzelne Berichte über Unterschiede bei Arsen, Eisen, Kupfer, Lithium, Quecksilber und Zink. Die Unterschiede selbst sind sehr vielgestaltig. Es zeigt sich aber, daß einige von ihnen bei mehreren Metallen gemeinsam auftreten, wenn auch in anderer Form.

Der Aspekt eines genetisch bedingten Unterschiedes in den toxischen Auswirkungen taucht bei Cadmium, Eisen, Kupfer, Lithium und Zink auf.

Bei Cadmium findet man diesen Aspekt in einer Arbeit von TAYLOR et al (1973) angesprochen. Sie fanden bei Mäusen eine genetisch bedingte Resistenz gegen eine Cadmium-induzierte testikuläre Nekrose.

Die primäre Hämochromatose, eine Eisenstoffwechselstörung, ist ebenfalls genetischen Ursprungs.

Bei Kupfer findet man die bekannte durch Erbfaktoren bestimmte Wilson'sche Krankheit und das Menkes kinky hair Syndrom.

Auch schon länger untersucht sind die genetischen Fragen bei Lithium, einem Therapeutikum für manisch-depressive Kranke. So gibt es Personen, die auf Lithium ansprechen und andere, die dies nicht tun. Verschiedene Untersuchungen, die von MENDELS und SECUNDA (1972), MENDLEWICZ et al (1972), LYTTKENS et al (1973), MENDELS und FRAZER (1973), DORUS et al (1974), sowie SCHLESS et al (1975) durchgeführt wurden, weisen auf eine genetische Ursache für die unterschiedliche Wirkung des Lithiums hin. Eine eindeutige Aussage lassen diese Ergebnisse jedoch nicht zu.

Die auf Zinkmangel beruhende Krankheit Akrodermatitis enteropathica ist nach OVERHOFF und FORTH (1978) bei Menschen autosomal rezessiv erblich. Möglicherweise ebenfalls genetische Ursachen sind von OVERHOFF und FORTH (1978) für Zwergwuchs in Verbindung mit Hypogonadismus und Anämie und von SMITH et al (1976) für erhöhte Zink-Plasmawerte ohne klinische Symptome angegeben.

Unterschiede in der Wirkung von Metallen können auch geschlechtsbedingt und damit zugleich wohl auch genetisch bedingt sein. Angaben über das geschlechtsbedingte Auftreten einer Krankheit finden sich bei Eisen und Cadmium. So tritt die mit vermehrter Eiseneinlagerung verbundene primäre Hämochromatose zehnmal häufiger bei Männern als bei Frauen auf (POLLYCOVE (1972)). In einem Versuch von SCHROEDER (1964) erscheint Cadmium-induzierte Hypertension bei Rattenweibchen stärker und früher als bei Männchen. Weitere Hinweise zu diesem Thema fehlen. Untersuchungen, die diesen Aspekt berücksichtigen, könnten weitere Erkenntnisse bringen.

Kein genetisch bedingter Unterschied in der toxischen Wirkung ist bei Blei aufgeführt. Es finden sich aber mehrere Arbeiten, die sich mit der mutagenen Wirkung von Blei bei Menschen bzw. Tier beschäftigen. Die Ergebnisse der Untersuchungen über eine mögliche mutagene Wirkung von Blei sind recht unterschiedlicher Natur. Es existieren Berichte über Chromosomenveränderungen ebenso wie negative Stellungnahmen hierzu. Berichte mit negativen Ergebnissen an bleiexponierten Personen stammen von BAUCHINGER et al (1972), SPERLING et al (1972) und O'RIORDAN und EVANS (1974). Ebenfalls ein negatives Ergebnis erbrachte der in vitro-Versuch von OBE und SPERLING (1972). Auch LEONARD et al (1972) konnten in ihrem Versuch an Mäusen keinen Anhaltspunkt für eine mutagene Wirkung von Blei finden. Negativ war auch die

Studie von SCHMID et al (1972) über zytogenetische Wirkungen von Blei in menschlichen Lymphozyten in vivo und in vitro. Nur bei der höchstverträglichen Bleiacetatkonzentration von 10^{-3} M traten achromatische Lücken oder gaps auf. Es gibt aber nach Ansicht von SCHMID et al (1972) keinen Hinweis darauf, daß achromatische Lücken zum Mutationsgeschehen beitragen. Eindeutig eine Diskontinuität der Chromosomenstruktur zeigten nur chromosomale Strukturumbauten. Diese strukturellen Chromosomendefekte traten in den Ergebnissen von SCHWANITZ et al (1970) auf. Eine allgemeine genetische Gefährdung ergibt sich daraus nach SCHMID et al (1972) nicht, da die chromosomalen Veränderungen dieser Studie zu rund 60% aus gaps bestanden. Besondere Bedeutung gewinnt diese Tatsache, wenn man berücksichtigt, daß eine Wiederholung des Versuchs von SCHWANITZ et al (1975) die in vitro-Ergebnisse von damals nicht bestätigen konnte. SCHWANITZ et al sahen 1975 in ihren in vitro- und in vivo-Ergebnissen keinen Hinweis auf eine aberrationsauslösende Wirkung von Blei. Die Schwierigkeit, eine mutagene Wirkung von Blei zu beurteilen, wird in der Interpretation des Versuches von BAUCHINGER und SCHMID (1972) deutlich. DEKNUDT et al (1973) berichteten von einem Auftreten von achromatischen Läsionen oder gaps. BEEK und OBE (1974) sprachen von nicht ganz klaren Effekten des Bleis auf die Chromosomen. SCHWANITZ et al (1975) sahen in der Studie keinen Hinweis auf eine chromosomenschädigende Wirkung von Blei, da nur die höchstverwendete Konzentrationsstufe eine Vermehrung von achromatischen Läsionen hervorrief. SCHMID et al (1972) berichteten weder von einer Zunahme struktureller Chromosomenaberrationen noch einer Beeinflussung des mitotischen Bewegungsapparates. BAUCHINGER und SCHMID (1972) selbst sahen in ihrem Versuch keinen Hinweis auf ein Mutationsgeschehen. Hiermit wird deutlich, daß es noch keine einheitliche Beurteilung einer mutagenen Wirkung von Blei gibt.

Erhöhte Aberrationsraten durch Blei wurden von mehreren Autoren gemeldet. Die Untersuchungen von MURO und GOYER (1969) ergaben eine erhöhte Zahl von Chromatidaberrationen. BEEK und OBE (1974) berichteten von achromatischen Läsionen, Chromatidbrüchen und Isochromatidbrüchen. Strukturaberrationen neben gaps und Brüchen fanden sich in den Versuchen von FORNI und SECCHI (1972), DEKNUDT et al (1973) und FORNI et al (1976).

Durch FORNI et al (1976) kommt noch ein interessanter Aspekt in die Diskussion über eine mögliche mutagene Wirkung von Blei. Sie vermuten, daß die beobachteten Veränderungen kulturbedingt waren. Direktpräparate des Knochenmarks von bleivergifteten Personen zeigten keine Veränderung. Der biologische Effekt scheint sich nach Ansicht von FORNI et al (1976) mehr in vitro denn in vivo zu zeigen.

Die Gegensätzlichkeit der Angaben läßt keine eindeutige Aussage zu. Die Frage einer mutagenen Wirkung von Blei bleibt offen.

Interessantes Material fand sich über den Unterschied in der Symptomatik von Metallvergiftungen zwischen Erwachsenen und Kindern. Toxische Einflüsse, die nur bei Kindern manifest werden, sind in Studien über Blei und Quecksilber anzutreffen.

Dieser altersbedingte Unterschied ist bei Blei schon lange und ausführlich untersucht worden. Besonders das zentrale Nervensystem ist durch die Toxizität von Blei unterschiedlich betroffen. Ataxie, Krämpfe oder ein reduzierter Bewußtseinsgrad sind von MONCRIEFF et al (1964), BENSON (1965) sowie von PERLSTEIN und ATTALA (1966) oft bei Kindern mit akuter Bleivergiftung beobachtet worden. Bei Erwachsenen stellten SCHLONY (1961) und MORRIS et al (1963) diese Symptome nur selten fest. COHEN und AHRENS (1959), BARLTROP (1968) und FREEMAN (1970) sahen einen Unterschied im

Auftreten von Encephalopathie ohne vorhergehende Symptome bei Kindern und Erwachsenen. Bei 15 - 30 Monate alten Kindern war diese Krankheit relativ häufig, bei älteren Kindern seltener und bei Erwachsenen fehlte sie gewöhnlich. Umgekehrt fanden diese Autoren die für Erwachsene mit Bleivergiftung charakteristischen, peripheren Nervenlähmungen nur selten bei Kindern. Sie beobachteten auch die für Erwachsene bei Bleivergiftung typische, schwere Kolik bei Kindern kaum.

Der Grenzwert der nichttoxischen Blutbleikonzentration ist bei Kindern noch nicht eindeutig festgelegt. Mehrere Werte sind als Grenzwerte angegeben. Die Schwierigkeit, einen Grenzwert zu bestimmen, wird in einer Arbeit von HARDY (1966) deutlich. Er bemerkte dabei, daß man unter einem Grenzwert den Punkt des Auftretens von klinischen Symptomen versteht. Es gäbe jedoch keine Garantie, daß unterhalb dieser Grenze kein Bleischaden auftritt. Es hat daher nur wenig Zweck, die angegebenen Werte als Grenzwerte für Bleivergiftung anzusehen. Sie sind höchstens als eine Art Maßstab oder Orientierungshilfe zu betrachten.

Die Berichte über asymptomatische Bleivergiftung rufen ebenfalls zur Vorsicht bei der Verwendung von Grenzwerten auf. So fanden GREENGARD et al (1968), RENNERT et al (1970), sowie SACHS et al (1970) bei Kindern trotz hoher Blutbleispiegel keine Symptome einer Bleivergiftung. LIN-FU (1972) bemerkt dazu richtig, daß ein Bleiwert, der nicht mit klinischen Symptomen verbunden ist, nicht notwendigerweise normal sein müsse. Die Kinder würden jedoch als asymptomatisch bezeichnet. Durch Bleivergiftung hervorgerufene Schäden können jedoch u.U. erst nach vielen Jahren manifest werden. Nach Berichten von HENDERSON (1954) und EMMERSON (1969) traten chronische Nephritis, Gicht, geistige Beeinträchtigung und erhöhter Blutbleispiegel bei manchen Patienten 10 - 40 Jahre nach Bleivergiftung auf. In den Untersuchun-

gen von TEPPER (1963) wurden diese Berichte nicht bestätigt.

Anzeichen für das Auftreten von Nephropathie als Folge einer sich lang hinziehenden Bleivergiftung in der Kindheit fanden sich jedoch bei CHISOLM (1965). Weiterhin wurden von BYERS und LORD (1943), THURSTON et al (1955), MC LAUGHLIN (1956), sowie COHEN und AHRENS (1959) spätere Sehstörungen und geringfügige Gehirndysfunktion beobachtet. Auch PERLSTEIN und ATTALA (1966) fanden neurologische Folgeerscheinungen in einer Nachuntersuchung bei 39% wegen einer Bleivergiftung behandelter Kinder. MOORE et al (1977) sahen eine Verbindung zwischen extrem früher Bleibelastung und geistiger Retardierung. Im Gegensatz dazu betrachteten WIBBERLEY et al (1977) eine Verbindung zwischen früher Bleibelastung und späteren Folgen in der Kindheit als zu einfach. Eine Untersuchung von THURSTON et al (1955) über eine direkte Beziehung zwischen der Schwere der Krankheit und dem Grad des Residualeffektes ergab keine Hinweise für das Bestehen einer solchen Korrelation.

Eine umfassende Darstellung der Spätfolgen wird weitere Untersuchungen erfordern. Vielleicht kann dadurch auch die Frage der unterschiedlichen toxischen Wirkung von Blei auf Kinder und Erwachsene geklärt werden.

Bedeutsam scheinen noch die schweren Folgen bei Kindern mit behandelter Bleivergiftung nach erneutem Kontakt mit dem Metall. Die Darstellung von CHISOLM und HARRISON (1956) und BYERS (1969) zeigen, daß die Wirkung von Blei auf Kinder nicht unterschätzt werden darf, und daß im Falle der neurologischen Schäden kein Gewöhnungseffekt an Blei anzunehmen ist.

Auch für Quecksilber kennt man ein besonders bei Kindern auftretendes Krankheitsbild - die Akrodynie. WARKANY und HUBBARD (1948), sowie PETERING und TEPPER (1976) bringen

ihr Auftreten mit Kalomel in Verbindung. Man kennt ihre Symptome, die Pathogenese jedoch noch nicht (PETERING und TEPPER (1976)).

Die unterschiedliche Reaktion auf Metallgifte erhält durch den Aspekt der Gewöhnung eine weitere Variante. Ein altbekanntes Beispiel bietet die Gewöhnung an das Gift Arsenik über eine allmählich verminderte Resorption.

Im Zusammenhang mit einer unterschiedlichen Reaktion durch Gewöhnung steht auch die Frage einer Vorbehandlung mit Metallen. Toxische Effekte, die durch Metalle hervorgerufen werden, können z.T. durch Vorbehandlung mit dem gleichen oder einem anderen Metall vermindert, wenn nicht gar verhindert werden. Die Untersuchungen hierüber wurden vor allem an Blei und Cadmium durchgeführt. Wie oben schon erwähnt, unterscheidet man zwischen einer Toxizitätsminderung nach Vorbehandlung mit dem gleichen Metall und Vorbehandlung mit einem anderen Metall, der sogenannten Kreuz-Toleranz.

Die Wirkung einer Vorbehandlung mit dem gleichen Metall wurde von GARBER und WEI (1972) und YOSHIKAWA (1968 und 1970) für Blei untersucht. Nach den Ergebnissen von GARBER und WEI (1972) wird die durch hohe Dosen von Blei hervorgerufene Mortalität bei Mäusen durch Vorbehandlung mit kleinen Dosen beträchtlich herabgesetzt. Für YOSHIKAWA (1970) zeigt sich die Ausbildung einer solchen Toleranz neben Blei auch bei Arsen, Cadmium, Indium, Mangan, Quecksilber, Silber und Zinn.

Andere Untersuchungen ergaben für Cadmium einen Einfluß der Vorbehandlung auf bestimmte Bereiche der Giftwirkung. GABBIANI et al (1967) beobachteten bei Cadmium-Vorbehandlung eine Herabsetzung der Cadmium-bedingten Mortalität und eine Toleranz gegen hämorrhagische Läsionen in sensorischen Ganglien von Ratten. GUNN et al (1966) berichteten von

einer Toleranz der Ratten gegen Testisschäden. ITO und SAWAUCHI (1966) zeigten dies an Mäusen.

Die Wirkung der Vorbehandlung mit Metallen hinsichtlich ihrer Dauer untersuchte YOSHIKAWA (1970). Bei Cadmium war die Wirkung nach 3 Tagen vorbei, bei den anderen Metallen nach 10 - 14 Tagen. GARBER und WEI (1972) fanden für das von ihnen untersuchte Blei nur 8 Tage, im Gegensatz dazu YOSHIKAWA (1970) 10 - 14 Tage. Die Schutzwirkung einer Vorbehandlung mit dem gleichen Metall ist folglich von begrenzter Dauer.

Kreuz-Toleranz in Bezug auf Blei und Cadmium ist von GABBIANI et al (1967), PARIZEK und OSTADALOVA (1967), YOSHIKAWA (1970), sowie GARBER und WEI (1972) untersucht worden. Nach YOSHIKAWA (1970) gibt es eine Kreuz-Toleranz für Arsen, Blei, Cadmium, Indium, Mangan, Quecksilber, Silber und Zinn. Seine Versuche erfassen jedoch nicht vollständig die von ihm angegebenen Metalle. So hat er z.B. Blei nur einmal nach Vorbehandlung mit Indium untersucht. Er erwähnt auch selbst, daß die Kombination der Metalle rein zufällig war. Weitere Untersuchungen wären deshalb wünschenswert, da auch GARBER und WEI (1972) nur bestimmte einzelne Metalle untersucht haben. Sie stellten in ihrem Versuch mit Blei, Cadmium, Mangan, Quecksilber und Zink nur bei Quecksilber eine Toleranz nach Vorbehandlung mit Blei fest. Da YOSHIKAWA (1970) die Kreuz-Toleranz für Blei und Cadmium nur annahm, aber keinen Versuch dazu anführte, ist das Ergebnis von GARBER und WEI (1972) nicht als Widerspruch anzusehen. GABBIANI et al (1967) und PARIZEK und OSTADALOVA (1967) bezogen sich in ihren Versuchen nur auf eine Kreuz-Toleranz zu Cadmium. So fanden GABBIANI et al (1967) eine präventive Wirkung bei Vorbehandlung mit Kobalt, nicht jedoch mit Eisen und Nickel. PARIZEK und OSTADALOVA (1967) fanden eine Toleranz gegen Cadmium bei Vorbehandlung mit Selenit.

Die Zeitintervalle für die Ausbildung einer Toleranz zwischen den einzelnen Dosen werden von YOSHIKAWA (1970) für Blei mit 24 Stunden, von GARBER und WEI (1972) ebenfalls für Blei mit 4 Tagen und von GABBIANI et al (1967) für Cadmium mit 5 Tagen angegeben. Das zeigt, daß weitere Untersuchungen in dieser Richtung notwendig sind.

Eine andere Möglichkeit, eine große Toleranz des Organismus gegenüber Cadmium zu erreichen, ist in Berichten über die gleichzeitige Gabe von Cadmium zusammen mit anderen Metallen aufgezeigt. Positive Ergebnisse erbrachten Versuche mit Calcium, Eisen, Kupfer und Zink.

Nach FOWLER et al (1975) vermindert ein höherer Calcium-Gehalt im Futter den Cadmium-Gehalt von Rattennieren. Als Schutzfaktor gegen Cadmium-induzierte Anämie wird Eisen bei FRIBERG (1955) für Kaninchen und bei BANIS et al (1969) für Ratten angegeben. Ein Bericht von HILL et al (1963) gibt für Kupfer eine Reduzierung der Cadmium-bedingten Mortalität bei Küken an. Eine Aufhebung von toxischen Cadmium-Symptomen ist nach PARIZEK (1957), KAR et al (1960), GUNN et al (1961), SUPPLEE (1961), HILL et al (1963), sowie POWELL et al (1964) bei Zinkzusatz vermerkt.

Diese wenigen Beispiele zeigen, daß die toxische Wirkung von Cadmium durch andere Metalle zumindest teilweise reduziert werden konnte. Ob auch bei anderen Metallen solche Toxizitätsreduzierungen auftreten, werden weitere Versuche ergeben müssen.

Aufgrund des eben Gesagten wird es verständlich, daß der erhöhte oder verminderte Gehalt der Nahrung an bestimmten Spurenelementen einen Einfluß auf die Giftigkeit von Metallen wie z.B. Blei haben kann, und dadurch individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit bewirkt werden können (LEVANDER (1977)).

Einen besonderen Mechanismus zur Entgiftung von Metallen und damit dem Vorhandensein einer gewissen Toleranz bilden die Einschußkörperchen. Diese sind bisher fast nur bei Bleivergiftung nachgewiesen worden.

Der Charakter der Einschußkörperchen ist von vielen Seiten beleuchtet worden. Die von RICHTER et al (1968), GOYER (1968), GOYER, MAY et al (1970), GOYER, LEONARD et al (1970), sowie CHOIE und RICHTER (1972) angegebenen Versuche wurden jeweils an Ratten durchgeführt. Der Lokalisationsort war überall der gleiche: die renalen Tubuli der Rattenniere. GOYER, MAY et al (1970) präzisieren den Ort mit der Angabe "proximale tubuläre Zellen", und CHOIE und RICHTER (1972) mit der Angabe "Epithel der proximalen Tubuli". Eine genaue Angabe der Zeit des Auftretens der Einschußkörperchen war bei einigen Autoren nur schwer zu finden, da sie diesen Aspekt nicht besonders untersuchten. So wird bei RICHTER et al (1968) ein Auftreten der Einschußkörperchen nach 7 1/2 Wochen Bleiaufnahme vermerkt. Bei GOYER, MAY et al (1970) war nur über das Vorhandensein von Einschußkörperchen in der 15. Woche berichtet. Auch im Versuch von GOYER, LEONARD et al (1970) fand sich nur der Hinweis, daß nach 10 Wochen Einschußkörperchen aufgetreten sind. Konkrete Hinweise waren bei GOYER (1968) zu finden, der eine Zeit von 6 Wochen bis zum ersten Auftreten von Einschußkörperchen angab. Ein Versuch von CHOIE und RICHTER (1972) ergab jedoch ein Auftreten von Einschußkörperchen schon nach 24 Stunden. Nach CHOIE und RICHTER (1972) wären die Einschußkörperchen demnach eine akute Manifestation der Bleiaufnahme.

Die Struktur der Einschußkörperchen wird allgemein (RICHTER et al (1968), GOYER, MAY et al (1970), CHOIE und RICHTER (1972)) als dichter Kern mit einer äußeren fibrillären Zone angegeben. Weitere Analysen der Einschußkörperchen ergaben eosinophile Reaktion und die Anwesenheit von Protein, das kein Histon enthielt (RICHTER et al (1968)).

Die von BLACKMAN (1936), WACHSTEIN (1949), BEAVER (1961), sowie GUEFT und MOLNAR (1961) nicht klar gezeigte, von WATRACH und VALTER (1962) vermutete Präsenz des Bleis in den Einschußkörperchen wurde durch Untersuchungen von DALLENBACH (1965), GOYER, MAY et al (1970) und GOYER, LEONARD et al (1970) aufgezeigt. Ein konstantes Blei-proteinverhältnis legte nach GOYER, MAY et al (1970) eine echte chemische Bindung des Bleis an das Protein nahe.

Der Ursprung des Proteins in den Einschußkörperchen ist noch ungeklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen. So ist nach GOYER, MAY et al (1970) und CHOIE und RICHTER (1972) eine de novo Synthese unwahrscheinlich, seit die Versuche von MÜLLER und STÖCKER (1964) ergaben, daß kein C¹⁴-Phenylalanin in Einschußkörperchen von Ratten zu finden war, die mit Blei behandelt wurden. Für CHOIE und RICHTER (1972) ist der Weg der de novo Synthese jedoch nicht ausgeschlossen. Sie sehen die Möglichkeit einer Protein-Synthese im Zytoplasma als Reaktion auf eine Bleiaufnahme. Dieses Protein würde dann, an Blei gebunden, in den Kern transportiert werden und dort zu den charakteristischen Fibrillen der Einschußkörperchen polymerisiert werden. Eine andere Möglichkeit zeigten GOYER, MAY et al (1970). Sie wiesen auf eine mögliche Wanderung des Proteins, evtl. aus dem Plasma, in den Kern hin. RICHTER et al (1968) boten die Alternative, daß das Protein aus einer Degradation und Restrukturierung eines vorher existierenden intranuclearen Proteins resultiert. Weitere Untersuchungen sind nötig, um über diesen Punkt Klarheit zu erhalten.

Den typischen Einschußkörperchen ähnliche Einschlüsse oder zytoplasmatische Strukturen sind von RICHTER et al (1968) sowie CHOIE und RICHTER (1972) beobachtet worden. Sie waren von den typischen Einschußkörperchen jedoch leicht zu unterscheiden. Bei RICHTER et al (1968) traten diese Einschlüsse nach chronischer Bleiintoxikation in distalen Tubuli auf. CHOIE und RICHTER (1972) fiel eine

Koppelung dieser zytoplasmatischen Strukturen an das Vorhandensein der Einschußkörperchen auf. Sie vermuteten einen gemeinsamen Vorläufer der beiden, einen löslichen Protein-Blei-Komplex. Weitere Hinweise hinsichtlich ihres Auftretens sind nicht zu finden.

Das schnelle Auftreten von Einschußkörperchen werteten CHOIE und RICHTER (1972) als brauchbares, frühes Zeichen einer akuten Bleivergiftung bei Menschen. GOYER (1971) ging mit seiner Wertung der Einschußkörperchen weiter. Er sah sie als möglichen Mechanismus einer Anpassung des Menschen an eine chronische Bleibelastung. Durch die Bindung des Bleis in nichtdiffusibler Form wird, so vermutete GOYER (1971), der toxische Effekt des Bleis vermindert. Dieser Gedanke einer Akkumulation des Bleis in den Einschußkörperchen und einer damit verbundenen Verminderung der toxischen Wirkung auf zytoplasmatische Organellen wurde auch bei GOYER, LEONARD et al (1970) geäußert. In diese Richtung wiesen auch die Vermutungen von GOYER, MAY et al (1970), die die Einschußkörperchen als Depot für intrazelluläres Blei sahen. Die Einschußkörperchen könnten demnach eine wichtige Rolle in der Entgiftung von Blei spielen.

Neben der vermuteten Detoxikationswirkung durch Einschußkörperchen bei Metallaufnahme scheint noch ein weiterer Mechanismus der Entgiftung eine Rolle zu spielen - die Metallothioneinbildung. So verhinderte nach STOWE et al (1972) die Verbindung von Metallothionein mit Cadmium die zelluläre Wirksamkeit von Cadmium in der Leber von Kaninchen. FOWLER et al (1975) führten die Abnahme einer Cadmium-induzierten arteriellen Konstriktion bei Ratten auf das Ansteigen von zirkulierendem Metallothionein zurück.

Im Gegensatz zu den Einschußkörperchen tritt die vermehrte Bildung von Metallothionein nicht nur nach Gabe von Blei, sondern auch nach Gabe anderer Metalle auf. Nach

KISSLING und KÄGI (1977) kann sie nach Gabe von Cadmium, Kupfer, Quecksilber, Silber und Zink beobachtet werden. Weitere Untersuchungen mit diesen Metallen können eine Klärung der Rolle des Metallothionein bringen. Unter Umständen bietet es eine Erklärung für die verminderte Giftwirkung nach Vorbehandlung.

Vielleicht können dabei auch zwei weitere bei der Cadmium-Vergiftung auftretende Unterschiede geklärt werden. Chronische Cadmium-Vergiftung bei Kaninchen ergab, in einem Versuch von CASTANO (1971) eine schwere Amyloidose nach zwei und sieben Monaten. Das verringerte Auftreten nach vier und fünf Monaten konnte CASTANO (1971) nicht erklären.

Die andere bei Cadmium-Vergiftung auftretende unterschiedliche Wirkung ist die nicht lineare Dosis-Wirkungsbeziehung. Sie trat bezüglich der Hämoglobinwerte bei Kälbern (POWELL et al (1964)), der Hypertension bei Ratten (FERRY und YUNICE (1965)) und der arteriellen Konstriktion ebenfalls bei Ratten auf (FOWLER et al (1975)).

Untersuchungen, die gezielt auf unterschiedliche toxische Auswirkungen ausgerichtet sind, würden sicher weitere, bisher noch unbekannte Ergebnisse bringen.

Die Bedeutung dieses Themas wird in dem Versuch von SIMON (1976) deutlich. Sein Bericht über Toleranz von Pflanzen gegenüber Cadmium läßt einen weiten Bereich der Cadmium-Toleranz ahnen. Durch genetische Unterschiede deutet MAONAIR (1977) die unterschiedliche Empfindlichkeit von *Mimulus guttatus* gegen Kupfer.

Diese Toleranz, die an Tieren und Pflanzen beobachtet wurde, könnte auch für den Menschen neue Erkenntnisse bringen.

E. Zusammenfassung

Unterschiedliche Reaktionsweisen bei Gabe von Metallverbindungen in toxischen Dosen finden sich bei Mensch, Tier und Pflanze.

Die Ursachen hierfür können genetischen Ursprungs sein, wie Beispiele für Cadmium, Eisen, Kupfer, Lithium und Zink zeigen.

Beim Menschen und beim Tier kommt noch die geschlechtsabhängige Reaktionsweise hinzu, wie z.B. bei Eisen und Cadmium.

Für den Menschen ist noch der altersabhängige Unterschied in der Reaktionsweise zu nennen, der besonders bei Blei, aber auch bei Quecksilber hervortritt.

Eine Gewöhnung an toxische Metaldosen, wie sie von Arsen für den Menschen von alters her bekannt ist, konnte über Tierversuche vor allem auch für Blei und Cadmium nachgewiesen werden. Neben diesen beiden Metallen sind Toxizitätsminderungen bei Vorbehandlung mit dem gleichen Metall auch für Indium, Mangan, Quecksilber, Silber und Zinn angegeben. Bei Vorbehandlung mit einem anderen Metall ergaben sich Kreuztoleranzen zwischen Indium und Blei, Blei und Quecksilber, Kobalt und Cadmium, sowie Selenit und Cadmium. Weitere Aussagen lassen diese Tierversuche, in denen Vorbehandlungen mit dem gleichen bzw. einem anderen Metall durchgeführt wurden, auf Grund ihrer unterschiedlichen Ausführung und ihren z.T. widersprüchlichen Ergebnissen, nicht zu.

Toxizitätsminderung bei gleichzeitiger Gabe von anderen Metallen wie Calcium, Eisen, Kupfer und Zink wurde bei Cadmium beobachtet.

Als Detoxikationsmechanismus scheinen für Blei Einschlusskörperchen und für Cadmium das Metallothionein eine

Rolle zu spielen. Den Beweis dafür werden jedoch erst weitere Untersuchungen erbringen müssen.

Die Frage nach einer mutagenen Wirkung von Metallen ist nur für Blei untersucht worden. Die Gegensätzlichkeit der Aussagen läßt die Antwort jedoch offen.

Dies zeigt, wie auch bei vielen anderen hier behandelten Themen, daß weitere Untersuchungen in der Frage der unterschiedlichen Reaktionsweisen bei Gabe von toxischen Metaldosen durchgeführt werden sollten.

E. Literatur

- Alpert J.J.; Breault H.J.; Friend W.K.; Harris V.G.;
Scherz R.G.; Semsch R.D.; Smith H.D.; Coleman
A.B.; Chisolm J.J. Jr.:
Prevention, diagnosis and treatment of lead
poisoning in childhood.
Pediatr. 44, 291 (1969)
- Anwar R.A.; Langham R.F.; Hoppert C.A.; Alfredson B.V.;
Byerrum R.U.:
Chronic toxicity studies.
Arch. Environ. Health 3, 456 (1961)
- Banis R.J.; Pond W.G.; Walker E.F.; O'Connor J.R.:
Dietary cadmium, iron and zinc interactions in
the growing rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130, 802 (1969)
- Barltrop D.: Lead poisoning in childhood.
Postgrad. Med. J. 44, 537 (1968)
- Bauchinger M.; Schmid E.:
Chromosomenanalyse in Zellkulturen des chine-
sischen Hamsters nach Applikation von Bleiacetat.
Mutat. Res. 14, 95 (1972)
- Bauchinger M.; Schmid E.; Schmidt D.:
Chromosomenanalyse bei Verkehrspolizisten mit
erhöhter Bleilast.
Mutat. Res. 16, 407 (1972)
- Bearn A.G.: Wilson's Disease, in: The metabolic basis
of inherited disease.
eds. Stanbury J.B.; Wyngaarden J.B.;
Fredrickson D.S., third edition, McGraw-Hill,
New York, St. Louis, San Francisco, Düsseldorf,
Johannesburg, Kuala Lumpur, London, Mexico,
Montreal, New Delhi, Panama, Rio de Janeiro,
Singapore, Sydney, Toronto 1972

- Beaver D.L.: The ultrastructure of the kidney in lead intoxication with particular reference to intranuclear inclusions.
Am.J.Path. 39, 195 (1961)
- Beek B.; Obe G.:
Effect of lead acetate on human leucocyte chromosomes in vitro.
Experientia 30, 1006 (1974)
- Bell W.B.: Influence of lead on normal and abnormal cell-growth: and on certain organs.
Lancet 1, 267 (1924)
- Bencko V.; Benes B.; Cikrt M.:
Biotransformation of As (III) to As (V) and Arsenic Tolerance.
Arch. Toxicol. 36, 159 (1976)
- Benson P.: Lead poisoning in children.
Develop.Med.Child.Neurol. 7, 569 (1965)
- Blackman S.S. Jr.:
Intranuclear inclusion bodies in the kidney and liver caused by lead poisoning.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 58, 384 (1936)
- Bradley J.E.; Powell A.E.; Niermann W.; McGrady K.R.; Kaplan E.:
The incidence of abnormal blood levels of lead in a metropolitan pediatric clinic: with observation on the value of coproporphyrinuria as a screening test.
J.Pediatr. 49, 1 (1956)
- Brummerstedt E.; Basse A.; Flagstad T.; Andresen E.:
Animal model of human disease.
Am.J.Path. Vol. 87, 725 (1977)
- Burch R.E. Sullivan J.F.:
Diagnosis of Zinc, Copper, and Manganese abnormalities in man.
Med.Cl.N.Am. Vol. 60, 655 (1976)

Byers R.K.: Lead poisoning; review of the literature
and report on 45 cases.
Pediatr. 23, 585 (1959)

Byers R.K., Lord E.E.:
Late effects of lead poisoning on mental
development.
Am.J.Dis.Child. 66, 471 (1943)

Campbell A.M.G.; Williams E.R.:
Chronic lead intoxication mimicking motor
neuron disease.
Brit.Med.J. 5, 582 (1968)

Castano P.: Chronic intoxication by cadmium experimen-
tally induced in rabbits.
Pathol.Microbiol. 37, 280 (1971)

Chisolm J.J. Jr.:
Chronic lead intoxication in children.
Dev.Med.Child.Neurol. 7, 529 (1965)

Chisolm J.J. Jr.; Harrison H.E.:
The exposure of children to lead.
Pediatr. 18, 943 (1956)

Choie D.; Richter G.:
Lead poisoning: rapid formation of intranuclear
inclusions.
Science 177, 1194 (1972)

Cohen G.J.; Ahrens W.E.:
Chronic lead poisoning: a review of seven years'
experience at the Children's Hospital, District
of Columbia.
J.Pediatr. 54, 271 (1959)

Dallenbach F.D.:
Uptake of radioactive lead by tubular epithelium
of the kidney.
Verh.Deutsch.Ges.Path. 49, 179 (1965)

- Danks D.M.; Campbell P.E.; Steven B.J.; Mayne V.;
Cartwright E.:
Menkes's kinky hair syndrome, an inherited
defect in copper absorption with widespread
effects.
Pediatr. 50, 188 (1972)
- David O.; Hoffman S.; McGann B.; Sverd J.; Clark J.:
Low lead levels and mental retardation.
Lancet 2, 1376 (1976)
- Decker L.E.; Byerrum R.U.; Decker C.F.; Hoppert C.A.;
Langham R.F.:
Chronic toxicity studies: I. Cadmium administered
in drinking water to rats.
Arch.Ind. Health 18, 228 (1958)
- Deknudt G.H.; Léonard A.; Ivanov B.:
Chromosome aberrations observed in male workers
occupationally exposed to lead.
Environ.Physiol.Biochem. 3, 132 (1973)
- Dorus E.; Pandey G.N.; Frazer A.; Mendels J.:
Genetic determinant of lithium ion distribution.
I. An in vitro monozygotic- dizygotic twin study.
Arch.Gen.Psych. 31, 463 (1974)
- Drew R.T.; Johnson J.L.; Rajagopalan K.V.:
Sulfite oxidase deficiency.
Arch.Environ. Health 32, 141 (1977)
- Emmerson B.I.: Long-term effects of lead poisoning.
Presented at the Conference on Lead Poisoning
in Children, Rockefeller University, New York.
New York, March 25, (1969)
- Fitzhugh O.G.; Meiller F.H.:
The chronic toxicity of cadmium.
J.Pharm.Exp.Therap. 72, 15 (1941)

Forni A.; Secchi G.C.:

Chromosome changes in preclinical and clinical lead poisoning and correlation with biochemical findings.

In Proceedings of the International Symposium
"Environmental Health Aspects of Lead".

Amsterdam Oct. 2 - 6, 473 (1972)

Forni A.; Cambiaghi G.; Secchi G.C.:

Initial occupational exposure to lead.

Arch.Environ. Health 31, 73 (1976)

Fowler B.A.; Jones S.H.; Brown H.W., Haseman J.K.:

The morphologic effects of chronic cadmium administration on the renal vasculature of rats given low and normal calcium diets.

Toxicol.Appl.Pharmacol. 34, 233 (1975)

Freeman R.: Chronic lead poisoning in children: a review of 90 children diagnosed in Sydney, 1948 - 1967.

II. Clinical features and investigations.

Med.J.Aust. 1, 648 (1970)

Friberg L.: Iron and liver administration in chronic cadmium poisoning and studies on the distribution and excretion of cadmium: Experimental investigations in rabbits.

Acta Pharmacol. 11, 168 (1955)

Gabbiani G.; Baic D.; Deziel C.:

Studies on tolerance and ionic antagonism for cadmium of mercury.

Can.J.Physiol.Pharmacol. 45, 443 (1967)

Garber B.; Wei E.:

Adaptation to the toxic effects of lead.

Amer.Industr.Hyg.Assoc.J. 33, 756 (1972)

Geldmacher - von Mallinckrodt M.:

Forensische Toxikologie in Mueller B.

Gerichtliche Medizin 2.Aufl. Springer Verlag,

Berlin, Heidelberg, New York 1975

- Gibson S.L.M.; Lam C.N.; Mc Grae W.M.; Goldberg A.:
Blood lead levels in normal and mentally deficient children.
Arch.Dis.Child. 42, 573 (1967)
- Ginn J.T.; Volker J.F.:
Effect of cadmium and fluorine on the rat dentition.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 57, 189 (1944)
- Goyer R.A.: The renal tubule in lead poisoning.
I. Mitochondrial swelling and aminoaciduria.
Lab.Invest. 19, 71 (1968)
- Goyer R.A.: Lead Toxicity: A problem in environmental pathology.
Am.J.Path. 64, 167 (1971)
- Goyer R.A.; Krall R.C.:
Ultrastructural transformation in mitochondria isolated from kidneys of normal and lead intoxicated rats.
J.Cell.Biol. 41, 393 (1969)
- Goyer R.A.; Leonard D.; Moore J.; Rhyne B.; Krigman M.R.:
Lead dosage and the role of the intranuclear inclusion body.
Arch.Environ. Health 20, 705 (1970)
- Goyer R.A.; May P.; Cates M.; Krigman M.R.:
Lead and protein content of isolated intranuclear inclusion bodies from kidneys of lead - poisoned rats.
Lab.Invest. 22, 245 (1970)
- Greengard J.; Zollar L.; Sharifi M.:
Medical progress in the prevention of childhood lead intoxication.
Ill.Med.J. 133, 615 (1968)

Gueft G.; Molnar J.J.:

The lead poisoned liver cell under the electron microscope.

Abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association of Pathologists and Bacteriologists.

p. 45, Chicago III (1961)

Gunn S.A.; Gould T.C.; Anderson W.A.D.:

Zinc protection against cadmium injury to rat testis.

Arch.Pathol. 71, 274 (1961)

Gunn S.A.; Gould T.C.; Anderson W.A.D.:

Loss of selective injurious vascular response to cadmium in regenerated blood vessels of testis.

Am.J.Path. 48, 959 (1966)

Hardy H.L.: What is the status of knowledge of the toxic effect of lead on identifiable groups in the population?

Clin.Pharmacol.Ther. 7, 713 (1966)

Henderson D.A.: A follow-up of cases of plumbism in children

Aust.Ann.Med. 3, 219 (1954)

Hill C.H.; Matrone G.; Payne W.L.; Barber C.W.:

In vivo interactions of cadmium with copper, zinc, and iron.

J.Nutr. 80, 227 (1963)

Höcherl G.: Pathologische Zustände mit erhöhtem Eisen-gehalt in Blut und Urin.

Dissertation Erlangen 1975

Humperdinck K.:

Kadmium und Lungenkrebs.

Med.Klin. 63, 984 (1968)

v. Issekutz B.; v. Végh F.:

Über die Arsengewöhnung.

Arch.f.exp.Pathol.u.Pharmakol. 114, 206 (1926)

Ito T.; Sawauchi K.:

Inhibitory effect on Cadmium induced testicular damage by pretreatment with smaller Cadmium dose.

Okajima Folia Anat.Jap. 42, 107 (1966)

Jacobziner H.: Lead poisoning in childhood:

epidemiology, manifestations and prevention.
Clin.Pediatr. 5, 277 (1966)

Johnson A.D.; van Demark N.L.:

Early effects of cadmium and zinc on testis and body temperatures.

J.Reprod.Fertil. 18, 157 (1969)

Kar A.G.; Das R.P.; Karkun J.N.:

Ovarian changes in prepuberal rat after treatment with cadmium chloride.

Acta biol.med.germ. 3, 372 (1959)

Kar A.G.; Das R.P.; Mukerji B.:

Prevention of cadmium induced changes in the gonads of rat by zinc and selenium - a study in antagonism between metals in the biological system.

Proc.Natl.Inst.Sci.(India) 26 B (supp.), 40 (1960)

Kehoe R.A.: The Harben Lectures, 1960: the metabolism of lead in man in health and disease.

J.R.Inst.Public. Health Hyg. 24, 81 (1961)

Kipling M.D.; Waterhouse J.A.H.:

Cadmium and prostatic carcinoma.

Lancet 1, 730 (1967)

Kissling M.M.; Kägi J.H.R.:

Primary structure of human hepatic metallothionein.

FEBS Letters 82, 247 (1977)

- Kohno M.; Sugihara H.; Kanai A.; Someya Y.; Tomotaki M.;
Tsuruta M.; Atobe H.; Takahashi T.; Hagino N.:
Surveys on so-called Itai-itai disease.
Juzen Igakkai Zasshi 57, 2071 (1955)
- Lane R.E.; Hunter D.; Malcolme D.; Hudson T.G.F.;
Browne R.C.; McCallum R.I.; Thompson A.R.;
Williams N.K.; de Kretser A.I.; Zielhuis R.L.;
Cramer K.; Barry P.S.I.; Goldberg A.; Beritic T.;
Vigliani E.C.; Truhaut R.; Kehoe R.A., King E.:
Diagnosis of inorganic lead poisoning:
a statement.
Br.Med.J. 4, 501 (1968)
- Lampert P.W.; Schochet S.S. Jr.:
Demyelination and remyelination in lead neuro-
pathy: electron microscopic studies.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 27, 527 (1968)
- Lehnert G.: Chronische Schwermetallvergiftungen.
Internist 17, 411 (1976)
- Léonard A.; Linden G.; Gerber G.B.:
Etude, chez la souris, des effets génétiques
et cytogénétiques d'une contamination par le
plomb.
International Symposium on Environmental
Health Aspects of Lead, Amsterdam, October
2 - 6, (1972)
- Levander O.A.: Nutritional factors in relation to heavy
metal toxicants.
Fed.Proc. Vol. 36, 1683 (1977)
- Lin-Fu J.S.: Undue absorption of lead among children
a new look at an old problem.
New Engl.J.Med. Vol. 286, 702 (1972)
- Livesly B.; Sissons C.E.:
Chronic lead intoxication mimicking motor
neuron disease.
Brit.Med.J. 4, 387 (1968)

Loeser E.; Lorke D.:

Semichronic oral toxicity of cadmium

1. Studies on rats

2. Studies on dogs

Toxicology 7, 215 (1977)

Lyttkens L.; Söderberg U.; Wetterberg L.:

Increased lithium erythrocyte-plasma ratio
in manic-depressive psychosis.

Lancet 1, 40 (1973)

Macnair M.R.: Major genes for copper tolerance in

Mimulus guttatus.

Nature, Vol. 268, No. 5619, 428 (1977)

Mc Laughlin M.C.:

Lead poisoning in children in New York City,
1950 - 1954: an epidemiologic study.

NY State J.Med. 56, 3711 (1956)

Mendels J.; Frazer A.:

Intracellular lithium concentration and
clinical response: Toward a membrane
theory of depression.

J.Psychiatr.Res. 10, 9 (1973)

Mendels J.; Secunda S.K. (eds.):

Lithium.

Gordon & Breach, New York (1972)

Mendlewicz J.; Fieve R.R.; Stallone F.; Fleiss J.L.:

Genetic history as a predictor of lithium
response in manic-depressive illness.

Lancet 1, 599 (1972)

Menkes J.H.; Alter M.; Steigleder G.K.; Weakley D.R.;

Joo Ho Sung:

A sex-linked recessive disorder with retardation
of growth, peculiar hair and focal cerebral and
cerebellar degeneration.

Pediatr. 29, 764 (1962)

- Moncrieff A.A.; Koumides O.P.; Clayton B.E.; Patrick A.D.;
Renwick A.G.C.; Roberts G.E.:
Lead poisoning in children.
Arch.Dis.Child. 39, 1 (1964)
- Moore M.R.; Meredith P.A.; Goldberg A.:
Blood-Lead in mentally retarded children.
Lancet 1, 1014 (1977)
- Morris C.E.; Heyman A.; Pozefsky T.:
Lead encephalopathy caused by ingestion of
illicitly distilled whiskey.
Neurology 14, 493 (1963)
- Müller H.A.; Stöcker E.:
Autoradiographische Befunde an den direkten Kern-
einschlüssen im Hauptepithel der Rattenniere
nach experimenteller Bleivergiftung.
Experientia 20, 379 (1964)
- Muro L.A.; Goyer R.A.:
Chromosome damage in experimental lead
poisoning.
Arch.Pathol. 87, 660 (1969)
- Obe G.; Sperling K.:
Zur Wirkung von Bleiacetat auf menschliche
Leukozytenchromosomen in vitro. Blei und
Umwelt, Bundesgesundheitsamt Berlin, 90 (1972)
- O'Riordan M.L.; Evans H.J.:
Absence of significant chromosome damage in
males occupationally exposed to lead.
Nature 247, 50 (1974)
- Overhoff H.; Forth W.:
Biologisch essentielle Elemente ("Spuren-
elemente")
Dtsch.Ärztebl. 6, 301 (1978)
- Parizek J.: The destructive effect of cadmium ion on
testicular tissue and its prevention by zinc.
J.Endocr. 15, 56 (1957)

Parizek J.; Zahor Z.:

Effect of cadmium salts on testicular tissue.
Nature 177, 1036 (1956)

Parizek J.; Ostadalova I.:

The protective effect of small amounts of
selenite in sublimate intoxication.
Experientia 23, 142 (1967)

Parizek J.; Ostadalova I.; Benes I.; Pitha J.:

The role of a subcutaneous injection of
cadmium salts on the ovaries of adult rats
in persistent oestrus.
J.Reprod.Fertil. 17, 559 (1968)

Paton W.D.; A theory of drug action based on the rate
of drug-receptor combination.

Proc.Roy.Soc. London, Ser.B. 154, 21 (1961)

Petering H.G.; Tepper L.G.:

Pharmacology and toxicology of heavy
metals: mercury.
Pharmac.Ther.A. 1, 131 (1976)

Perlstein M.A.; Attala R.:

Neurologic sequelae of plumbism in children.
Clin.Pediatr. 5, 292 (1966)

Perry H.M.; Yunice A.:

Acute pressor effects of intra-arterial
cadmium and mercuric ions in anesthetized rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 120, 805 (1965)

Pollycove M.: Hemochromatosis, in: The metabolic basis
of inherited disease.

eds. Stanbury J.B.; Wyngaarden J.B.; Fredrickson
D.S.; third edition, McGraw-Hill, New York,
St. Louis, San Francisco, Düsseldorf, Johannes-
burg, Kuala Lumpur, London, Mexico, Montreal,
New Delhi, Panama, Rio de Janeiro, Singapore,
Sydney, Toronto 1972

Potts C.L.: Cadmium proteinuria - the health of battery workers exposed to cadmium oxide dust.

Ann.occup.Hyg. 8, 55 (1965)

Powell G.W.; Miller W.J.; Morton J.D.; Clifton C.M.:

Influence of dietary cadmium level and supplemental zinc on cadmium toxicity in the bovine.

J.Nutr. 84, 205 (1964)

Prodan L.: Cadmium poisoning. I. The history of cadmium poisoning and uses of cadmium.

J.Ind.Hyg. 14, 132 (1932)

Rennert O.M.; Weiner P.; Madden J.:

Asymptomatic lead poisoning in Chicago children.

Clin.Pediatr., Vol.9, No. 1, 9 (1970)

Richter G.W.; Kress Y.; Cornwall C.C.:

Another look at lead inclusion bodies.

Am.J.Path. 53, 189 (1968)

Sachs H.K.; Blanksma L.A.; Murray E.F.; O'Connell M.J.:

Ambulatory treatment of lead poisoning:

report of 1,155 cases.

Pediatr. 46, 389 (1970)

Sanai G.H.; Takeshi H.; Yoshikawa H.:

Pretreatment of rats with lead in experimental acute lead poisoning.

J.Occup.Med. 14, (4), 301 (1972)

Schless A.P.; Frazer A.; Mendels J.; Pandey G.N.;

Theodorides V.J.:

Genetic determinant of lithium ion metabolism.

II. An in vivo study of lithium ion distribution across erythrocyte membranes.

Arch.Gen.Psych. 32, 337 (1975)

Schlony H.A.: Poisoning caused by tetraethyl lead.

Aerospace Med. 32, 333 (1961)

- Schmid E.; Bauchinger M.; Pietruck S.; Hall G.:
Die cytogetetische Wirkung von Blei in mensch-
lichen peripheren Lymphocyten in vitro und in
vivo.
Mutat.Res. 16, 401 (1972)
- Schroeder H.A.: Cadmium hypertension in rats.
Am.J.Physiol. 207, 62 (1964)
- Schroeder H.A.; Vinton W.H.:
Hypertension induced in rats by small doses
of cadmium.
Am.J.Physiol. 202, 515 (1962)
- Schroeder H.A.; Vinton W.H.; Balassa J.J.:
Effects of chromium, cadmium and lead on the
growth and survival of rats.
J.Nutr. 80, 48 (1963)
- Schwanitz G.; Lehnert G.; Gebhart E.:
Chromosomenschäden bei beruflicher Blei-
belastung.
Dtsch.Med.Wochenschr. 95, 1636 (1970)
- Schwanitz G.; Gebhart E.; Rott H.D.; Schaller K.H.;
Essing H.G.; Lauer O.; Prestele H.:
Chromosomenuntersuchungen bei Personen mit
beruflicher Bleiexposition.
Dtsch.Med.Wochenschr. 18, 1007 (1975)
- Simon E.: Cadmium tolerance in populations of *Agrostis*
tenuis and *Festuca ovina*.
Nature 265, 328 (1977)
- Smith J.C. Jr.; Zeller J.A.; Brown E.D.; Ong S.C.:
Elevated plasma zinc: a heritable anomaly.
Science 193, 496 (1976)
- Sovet : Empoisonnement par une poudre à écurer l'argen-
terie.
Presse méd.belge 10, 69 (1858)

- Sperling K.; Weiss G.; Münzer M.; Obe G.:
Chromosomenuntersuchungen an bleiexponierten Arbeitern.
Blei und Umwelt, Bundesgesundheitsamt
Berlin, 87 (1972)
- Stowe H.D.; Wilson M.; Goyer R.A.:
Clinical and morphologic effects of oral cadmium toxicity in rabbits.
Arch.Path. 94, 389 (1972)
- Supplee W.C.: Production of zinc deficiency in turkey poults by dietary cadmium.
Poultry Sci. 40, 827 (1961)
- Taylor B.A.; Heiniger H.J.; Meier H.:
Genetic analysis of resistance to cadmium induced testicular damage in mice.
Proc.Soc.Expl.Biol.Med. 143, 629 (1973)
- Tepper L.B.: Renal function subsequent to childhood plumbism.
Arch.Environ Health 7, 76 (1963)
- Thurston D.L.; Middelkamp J.N.; Mason E.:
The late effects of lead poisoning.
J.Pediatr. 47, 413 (1955)
- Vigliani E.C.: The biopathology of cadmium, Yant Memorial Lecture.
Amer.Indust.Hyg.Ass.J. 30, 329 (1969)
- Wachstein M.: Studies on inclusion bodies.
I. Acid-fastness of nuclear inclusion bodies that are induced by ingestion of lead and bismuth.
Amer.J.Clin.Path. 19, 608 (1949)
- Warkany U.; Hubbard D.M.:
Mercury in the urine of children with acrodynia.
Lancet 1, 829 (1948)

Watrach A.M.; Valter A.E. Jr.:

The nature of inclusion bodies in lead poisoning.

In: Proceedings of the Fifth International Congress for Electron Microscopy, edited by Breese, S.S., pp. VV-11 New York, Academic Press, Inc., 1962

Weismann K.; Flagstad T.:

Hereditary zinc deficiency (adema disease) in cattle, an animal parallel to acrodermatitis enteropathica.

Acta Derm.Venereol. 56, 151 (1976)

WHO: Environmental Health Criteria for Lead.

EHE/EHC/WP/74, 10 (1974)

Wibberley D.G.; Khera A.K.; Edwards J.H.; Rushton D.I.:

Blood-Lead and mental retardation.

Lancet 1, 1053 (1977)

Wilson R.H.; De Eds F.; Cox A.J. Jr.:

Effects of continued cadmium feeding.

J.Pharm.Exp.Therap. 71, 222 (1941)

Yamagata N.; Shigematsu I.:

Cadmium pollution in perspective.

Bull.Inst.Publ. Health 19, 1 (1970)

Yoshikawa H.: Tolerance to lethal doses of metals

in mice pretreated with their low doses.

Ind.Health 6, 88 (1968)

Yoshikawa H.: Preventive effect of pretreatment with

low dose of metals on the acute toxicity of metals in mice.

Ind. Health 8, 184 (1970)

An dieser Stelle möchte ich Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt für die freundliche Überlassung des Themas, ihre wertvollen Anregungen und ihre hilfreiche Unterstützung die mir jederzeit zur Verfügung stand, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Personalien: Werner Gleiß
geb. 12.04.1954 in Fürth

Eltern: Friedrich Gleiß,
Oberregierungs-Landwirtschaftsrat
und Erna Gleiß, geb. Belz

Ausbildung: 1960 - 1964 Volksschule Fürth
1964 - 1973 Hardenberg-Gymnasium Fürth
8.6.1973 Abitur
1973 WS Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg
Studium der Rechtswissenschaften
1974 - 1979 Studium der Zahnmedizin
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
30.8.1976 Zahnärztliche Vorprüfung
22.11.1979 Zahnärztliche Prüfung

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30

Tel. 09131-26197